

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
26. August 2004 (26.08.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/072048 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C07D 239/84**,
A61K 31/517, A61P 31/22

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/000783

(22) Internationales Anmeldedatum:
29. Januar 2004 (29.01.2004)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
103 05 785.4 12. Februar 2003 (12.02.2003) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): **BAYER HEALTHCARE AG** [DE/DE]; 51368 Lev-
erkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **WUNBERG, To-
bias** [DE/DE]; Otto-Müller-Str. 39, 42699 Solingen
(DE). **BAUMEISTER, Judith** [DE/DE]; Kreuzstr.
46, 42277 Wuppertal (DE). **BETZ, Ulrich** [DE/DE];
Im Johannistal 11, 42119 Wuppertal (DE). **JESKE,
Mario** [DE/DE]; Bruderstr. 20, 42105 Wuppertal (DE).
KLEYMANN, Gerald [DE/DE]; Leopoldshöherstr. 7,
32107 Bad Salzuflen (DE). **LAMPE, Thomas** [DE/DE];
Karolingerstr. 93, 40223 Düsseldorf (DE). **NIKOLIC,
Susanne** [DE/DE]; Knipprather Str. 14, 40789 Monheim
(DE). **REEFSCHLÄGER, Jürgen** [DE/DE]; Nedder-
landsweg 45, 26125 Odenthal (DE). **SCHOHE-LOOP,
Rudolf** [DE/DE]; Arndtstr. 10a, 42327 Wuppertal
(DE). **SÜßMEIER, Frank** [DE/DE]; Eintrachtstr. 29,
42275 Wuppertal (DE). **ZIMMERMANN, Holger**
[DE/DE]; Katernberger Schulweg 53, 42113 Wuppertal
(DE). **GROSSER, Rolf** [DE/DE]; Gellertstr. 9, 51373
Leverkusen (DE). **HENNINGER, Kerstin** [DE/DE];
Claudiusweg 7, 42115 Wuppertal (DE). **HEWLETT,**

Guy [GB/DE]; Krutscheider Weg 96, 42327 Wuppertal
(DE). **KELDENICH, Jörg** [DE/DE]; Damaschkeweg 49,
42113 Wuppertal (DE). **KRÄMER, Thomas** [DE/DE];
Schneewittchenweg 37, 42111 Wuppertal (DE). **NELL,
Peter** [DE/DE]; Funckstr. 63, 42115 Wuppertal (DE).
LIN, Tse-I [CN/DE]; Elisabethstr. 5, 42287 Wuppertal
(DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: **BAYER HEALTHCARE AG**;
Law and Patents, Patents and Licensing, 51368 Leverkusen
(DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: 2-(3-PHENYL-2-PIPERAZINYL-3,4-DIHYDROQUINAZOLINE-4-YL) ACETIC ACIDS AS ANTI-VIRAL
AGENTS, ESPECIALLY AGAINST CYTOMEGALO VIRUSES

(54) Bezeichnung: 2-(3-PHENYL-2-PIPERAZINYL-3,4-DIHYDROCHINAZOLIN-4-YL) ESSIGSÄUREN ALS ANTIVIRALE
MITTEL, SPEZIELL GEGEN CYTOMEGALIEVIREN

(57) Abstract: The invention relates to dihydroquinazolines and methods for the production thereof, the use thereof in the treatment
and/or prophylaxis of diseases, in addition to the use thereof in the production of medicaments in the treatment and/or prophylaxis
of diseases, especially for use as anti-viral agents, especially against cytomegalo viruses.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft Dihydrochinazoline und Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Verwendung zur Be-
handlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder
Prophylaxe von Krankheiten, insbesondere zur Verwendung als antivirale Mittel, insbesondere gegen Cytomegaloviren.



WO 2004/072048 A1

2-(3-PHENYL-2-PIPERAZINYL-3,4-DIHYDROCHINAZOLIN-4-YL) ESSIGSÄUREN ALS ANTIVIRALE MITTEL, SPEZIELL GEGEN CYTOMEGALIEVIREN

Die Erfindung betrifft Dihydrochinazoline und Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Verwendung zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, insbesondere zur Verwendung als antivirale Mittel, insbesondere gegen Cytomegaloviren.

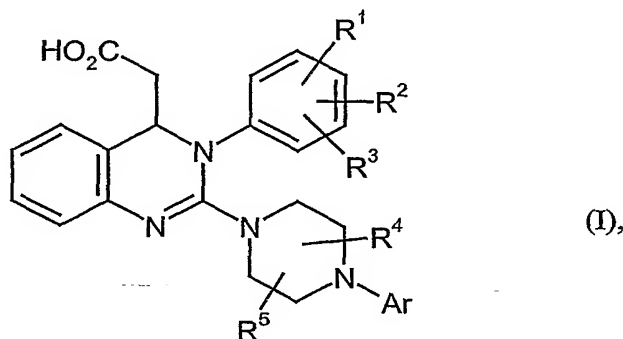
Die Synthese von Dihydrochinazolinen ist beschrieben in Saito T., et al. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37, 209-212 und in Wang F., et al. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38, 8651-8654.

Auf dem Markt sind zwar strukturell andersartige antiviral wirkende Mittel vorhanden, aber die gegenwärtig verfügbaren Therapien mit Ganciclovir, Valganciclovir, Foscarnet und Cidofovir sind mit schweren Nebenwirkungen verbunden, z.B. Nephrotoxizität, Neutropenie oder Thrombozytopenie. Zudem kann es regelmäßig zu einer Resistenzentwicklung kommen. Neue Mittel für eine wirksame Therapie sind daher wünschenswert.

Eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, neue Verbindungen mit gleicher oder verbesserter antiviraler Wirkung zur Behandlung von viralen Infektionskrankheiten bei Menschen und Tieren zur Verfügung zu stellen.

Überraschenderweise wurde gefunden, dass die in der vorliegenden Erfindung beschriebenen Dihydrochinazoline antiviral wirksam sind.

Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der Formel



in welcher

Ar für Aryl steht, worin Aryl substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Alkyl, Alkoxy, Formyl, Carboxyl, Alkylcarbonyl, Alkoxycarbonyl, Trifluormethyl, Halogen, Cyano, Hydroxy, Amino, Alkylamino, Aminocarbonyl und Nitro,

worin Alkyl substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, Amino, Alkylamino, Hydroxy und Aryl,

oder zwei der Substituenten am Aryl zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, ein 1,3-Dioxolan, einen Cyclopentan-Ring oder einen Cyclohexan-Ring bilden und ein gegebenenfalls vorhandener dritter Substituent unabhängig davon aus der genannten Gruppe ausgewählt wird,

R^1 für Wasserstoff, Alkyl, Alkoxy, Cyano, Halogen, Nitro oder Trifluormethyl steht,

R^2 für Wasserstoff, Alkyl, Alkoxy, Cyano, Halogen, Nitro oder Trifluormethyl steht,

R^3 für Alkyl, Alkoxy, Cyano, Halogen, Nitro oder Trifluormethyl steht

oder

einer der Reste R^1 , R^2 und R^3 für Wasserstoff, Alkyl, Alkoxy, Cyano, Halogen, Nitro oder Trifluormethyl steht und die anderen beiden zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, ein 1,3-Dioxolan, einen Cyclopentan-Ring oder einen Cyclohexan-Ring bilden,

R^4 für Wasserstoff oder Alkyl steht

und

R^5 für Wasserstoff oder Alkyl steht

oder

die Reste R^4 und R^5 im Piperazin-Ring an genau gegenüberliegenden Kohlenstoffatomen gebunden sind und eine gegebenenfalls mit 1 bis 2 Methylgruppen substituierte Methylen-Brücke bilden, und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

Erfindungsgemäße Verbindungen sind die Verbindungen der Formel (I) und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze, nachfolgend als Ausführungsbeispiel(e) genannten Verbindungen und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze, soweit es sich bei den von Formel (I) umfassten, nachfolgend genannten Verbindungen nicht bereits um Salze, Solvate und Solvate der Salze handelt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Abhängigkeit von ihrer Struktur in stereoisomeren Formen (Enantiomere, Diastereomere) existieren. Die Erfindung betrifft deshalb die Enantio-

meren oder Diastereomeren und ihre jeweiligen Mischungen. Aus solchen Mischungen von Enantiomeren und/oder Diastereomeren lassen sich die stereoisomeren einheitlichen Bestandteile in bekannter Weise isolieren.

5 Sofern die erfindungsgemäßen Verbindungen in tautomeren Formen vorkommen können, umfasst die vorliegende Erfindung sämtliche tautomere Formen.

Als Salze sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt. Umfasst sind aber auch Salze, die für pharmazeutische Anwendungen selbst nicht geeignet sind aber beispielsweise für die Isolierung oder Reinigung der erfindungsgemäßen Verbindungen verwendet werden können.

10 Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen umfassen Säureadditionssalze von Mineralsäuren, Carbonsäuren und Sulfonsäuren, z.B. Salze der Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Trifluor-
15 essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure und Benzoesäure.

Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen umfassen auch Salze üblicher Basen, wie beispielhaft und vorzugsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- und Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- und Magnesiumsalze) und Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen mit 1 bis 16 C-Atomen, wie beispielhaft und vorzugsweise
20 Ethylamin, Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Monoethanolamin, Diethanolamin, Triethanolamin, Dicyclo-hexylamin, Dimethylaminoethanol, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Arginin, Lysin, Ethylendiamin und N-Methylpiperidin.

Als Solvate werden im Rahmen der Erfindung solche Formen der erfindungsgemäßen Verbindungen bezeichnet, welche in festem oder flüssigem Zustand durch Koordination mit Lösungsmittelmolekülen einen Komplex bilden. Hydrate sind eine spezielle Form der Solvate, bei denen
25 die Koordination mit Wasser erfolgt.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben die Substituenten, soweit nicht anders spezifiziert, die folgende Bedeutung:

Alkyl per se und "Alk" und "Alkyl" in Alkoxy, Alkylamino, Alkylcarbonyl und Alkoxycarbonyl
30 stehen für einen linearen oder verzweigten Alkylrest mit in der Regel 1 bis 6, vorzugsweise 1 bis 4,

besonders bevorzugt 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, beispielhaft und vorzugsweise für Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, tert.-Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl.

Alkoxy steht beispielhaft und vorzugsweise für Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, tert.-Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexoxy.

- 5 Alkylamino steht für einen Alkylaminorest mit einem oder zwei (unabhängig voneinander gewählten) Alkylsubstituenten, beispielhaft und vorzugsweise für Methylamino, Ethylamino, n-Propylamino, Isopropylamino, tert.-Butylamino, n-Pentylamino, n-Hexylamino, *N,N*-Dimethylamino, *N,N*-Diethylamino, *N*-Ethyl-*N*-methylamino, *N*-Methyl-*N*-n-propylamino, *N*-Isopropyl-*N*-n-propylamino, *N*-tert.-Butyl-*N*-methylamino, *N*-Ethyl-*N*-n-pentylamino und *N*-n-Hexyl-*N*-methylamino.

- 10 Alkylcarbonyl steht beispielhaft und vorzugsweise für Acetyl und Propanoyl.

Alkoxycarbonyl steht beispielhaft und vorzugsweise für Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, n-Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, tert.-Butoxycarbonyl, n-Pentoxycarbonyl und n-Hexoxycarbonyl.

- 15 Aryl steht für einen mono- bis tricyclischen aromatischen, carbocyclischen Rest mit in der Regel 6 bis 14 Kohlenstoffatomen; beispielhaft und vorzugsweise für Phenyl, Naphthyl und Phenanthrenyl.

Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom und Jod, bevorzugt Fluor und Chlor.

- 20 Ein Symbol * an einem Kohlenstoffatom bedeutet, dass die Verbindung hinsichtlich der Konfiguration an diesem Kohlenstoffatom in enantiomerenreiner Form vorliegt, worunter im Rahmen der vorliegenden Erfindung ein Enantiomerenüberschuss (enantiomeric excess) von mehr als 90 % verstanden wird (> 90 % ee).

Bevorzugt sind solche Verbindungen der Formel (I), in welchen

- 25 Ar für Phenyl steht, worin Phenyl substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Carboxyl, C₁-C₆-Alkylcarbonyl, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl, Trifluormethyl, Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Hydroxy, Amino, C₁-C₆-Alkylamino und Nitro,

oder zwei der Substituenten am Aryl zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, ein 1,3-Dioxolan bilden und ein gegebenenfalls vorhandener dritter Substituent unabhängig davon aus der genannten Gruppe ausgewählt wird,

R¹ für Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Alkoxy, Fluor oder Chlor steht,

R² für Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Alkoxy, Fluor oder Chlor steht,

R³ für C₁-C₄-Alkyl, Cyano, Fluor, Chlor, Nitro oder Trifluormethyl steht,

R⁴ für Wasserstoff oder Methyl steht

und

5 R⁵ für Wasserstoff steht,

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

Bevorzugt sind darunter besonders solche Verbindungen der Formel (I), in welchen

10 Ar für Phenyl steht, worin Phenyl substituiert sein kann mit 1 bis 2 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Methyl, Methoxy, Fluor und Chlor,

R¹ für Wasserstoff, Methyl, Methoxy, Fluor oder Chlor steht,

R² für Wasserstoff steht,

R³ für Methyl, iso-Propyl, tert.-Butyl, Cyano, Fluor, Chlor, Nitro oder Trifluormethyl steht,

R⁴ für Wasserstoff steht

15 und

R⁵ für Wasserstoff steht,

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

Bevorzugt sind darunter besonders auch solche Verbindungen der Formel (I), in welchen

20 Ar für Phenyl steht, worin Phenyl substituiert sein kann mit 1 bis 2 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Methyl, Methoxy, Fluor und Chlor,

R¹ für Wasserstoff, Methyl, Methoxy, Fluor oder Chlor steht,

R² für Wasserstoff steht,

R³ für Methyl, Cyano, Fluor, Chlor, Nitro oder Trifluormethyl steht,

R^4 für Wasserstoff steht

und

R^5 für Wasserstoff steht,

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

- 5 Bevorzugt sind auch solche Verbindungen der Formel (I), in welchen R^1 für Wasserstoff, Methyl, Methoxy oder Fluor steht.

Bevorzugt sind darunter besonders solche Verbindungen der Formel (I), in welchen R^1 für Methyl oder Methoxy steht.

- 10 Bevorzugt sind auch solche Verbindungen der Formel (I), in welchen R^1 über die ortho-Position zur Verknüpfungsstelle des Phenylrings an den Phenylring gebunden ist. Unter der Verknüpfungsstelle des mit den Resten R^1 , R^2 und R^3 substituierten Phenylrings wird im Rahmen der vorliegenden Erfindung das gemäß Formel (I) mit einem der beiden Dihydrochinazolin-Stickstoffatome verknüpfte Kohlenstoffatom des Phenylrings verstanden.

- 15 Besonders bevorzugt sind solche Verbindungen der Formel (I), in welchen R^1 für Methyl oder Methoxy steht und R^1 über die ortho-Position zur Verknüpfungsstelle des Phenylrings an den Phenylring gebunden ist.

Bevorzugt sind auch solche Verbindungen der Formel (I), in welchen R^2 für Wasserstoff steht.

Bevorzugt sind auch solche Verbindungen der Formel (I), in welchen R^3 für Trifluormethyl, Chlor, Methyl, iso-Propyl oder tert.-Butyl steht.

- 20 Bevorzugt sind darunter besonders solche Verbindungen der Formel (I), in welchen R^3 für Trifluormethyl, Chlor oder Methyl steht.

- 25 Bevorzugt sind auch solche Verbindungen der Formel (I), in welchen R^1 über die ortho-Position zur Verknüpfungsstelle des Phenylrings an den Phenylring gebunden ist und R^3 über die R^1 gegenüberliegende meta-Position zur Verknüpfungsstelle des Phenylrings an den Phenylring gebunden ist.

Besonders bevorzugt sind solche Verbindungen der Formel (I), in welchen R^1 über die ortho-Position zur Verknüpfungsstelle des Phenylrings an den Phenylring gebunden ist, R^3 für Trifluor-

methyl, Chlor oder Methyl steht und R^3 über die R^1 gegenüberliegende meta-Position zur Verknüpfungsstelle des Phenylrings an den Phenylring gebunden ist.

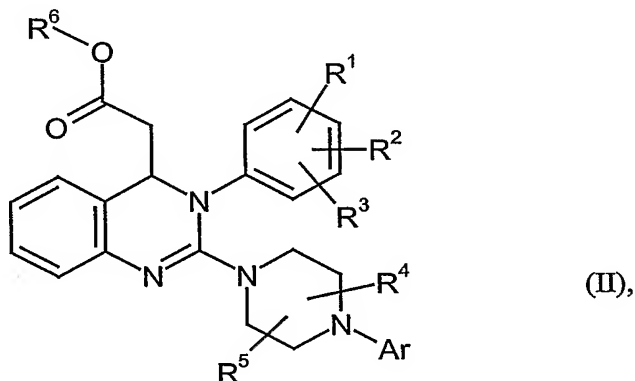
Bevorzugt sind auch solche Verbindungen der Formel (I), in welchen R^4 und R^5 für Wasserstoff stehen.

- 5 Bevorzugt sind auch solche Verbindungen der Formel (I), in welchen Ar für Phenyl steht, worin Phenyl substituiert sein kann mit 1 bis 2 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Methyl, Methoxy, Fluor und Chlor.

Die in den jeweiligen Kombinationen bzw. bevorzugten Kombinationen von Resten im einzelnen angegebenen Restdefinitionen werden unabhängig von den jeweiligen angegebenen Kombinationen der Reste beliebig auch durch Restdefinitionen anderer Kombination ersetzt.

Ganz besonders bevorzugt sind Kombinationen von zwei oder mehreren der oben genannten Vorzugsbereiche.

Gegenstand der Erfindung ist weiterhin ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I), wobei Verbindungen der Formel



in welcher

Ar, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und R^5 die oben angegebene Bedeutung haben und

R^6 für Alkyl, bevorzugt Methyl oder Ethyl, steht,

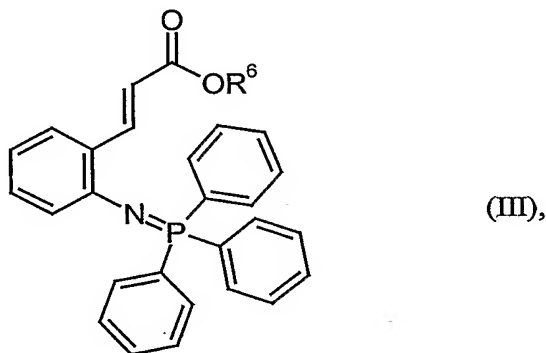
mit Basen umgesetzt werden.

- 20 Die Umsetzung erfolgt im allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zum Rückfluss der Lösungsmittel bei Normaldruck.

Basen sind beispielsweise Alkalihydroxide wie Natrium-, Lithium- oder Kaliumhydroxid, oder Alkalicarbonat wie Cäsiumcarbonat, Natrium- oder Kaliumcarbonat, gegebenenfalls in wässriger Lösung, bevorzugt ist Natriumhydroxid in Wasser.

5 Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Ether wie 1,2-Dimethoxyethan, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, iso-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol, oder Gemischen von Lösungsmitteln, bevorzugt ist Dioxan oder Tetrahydrofuran.

Die Verbindungen der Formel (II) sind bekannt oder können hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel

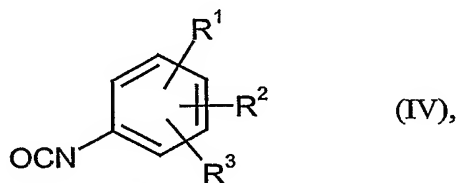


10

in welcher

R^6 die oben angegebene Bedeutung hat,

in einer zweistufigen Reaktion zunächst mit Verbindungen der Formel

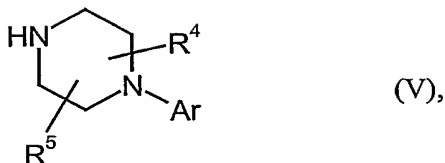


15

in welcher

R^1 , R^2 und R^3 die oben angegebene Bedeutung haben,

und anschließend mit Verbindungen der Formel



in welcher

Ar, R⁴ und R⁵ die oben angegebene Bedeutung haben,

umgesetzt werden.

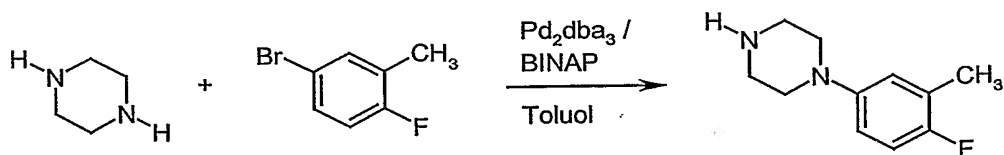
- 5 Die Umsetzung erfolgt in beiden Stufen im allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis 100°C bei Normaldruck. In der zweiten Stufe wird gegebenenfalls Kieselgel zu der Reaktionsmischung dazugegeben. Die Umsetzung erfolgt bevorzugt mit einer Aufarbeitung zwischen der ersten und der zweiten Stufe.

- 10 Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether, 1,2-Dimethoxyethan, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfractionen, oder andere Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Acetonitril oder Essigsäureethylester, oder Gemischen von Lösungsmitteln, bevorzugt ist Methylenchlorid.
- 15

Die Verbindungen der Formel (IV) sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren.

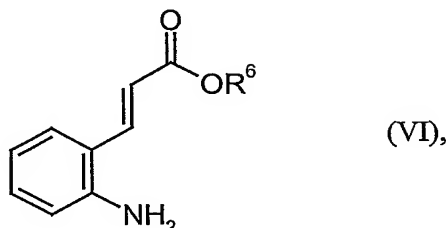
- Die Verbindungen der Formel (V) sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren, beispielsweise durch eine Buchwald-Hartwig-Reaktion nach folgendem Syntheschema (Übersicht in: C.G. Frost, P. Mendonca, *J. Chem. Soc., Perkin Trans I*, 1998, 2615-2623):
- 20

Buchwald-Hartwig-Reaktion:



Die dafür benötigten Edukte sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren.

Die Verbindungen der Formel (III) sind bekannt oder können hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel



5

in welcher

R^6 die oben angegebene Bedeutung hat,

mit Triphenylphosphin und Tetrachlorkohlenstoff umgesetzt werden.

10

Die Umsetzung erfolgt im allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, in Gegenwart einer Base, bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis 50°C bei Normaldruck.

15

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether, 1,2-Dimethoxyethan, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder andere Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Acetonitril oder Pyridin, bevorzugt ist Acetonitril.

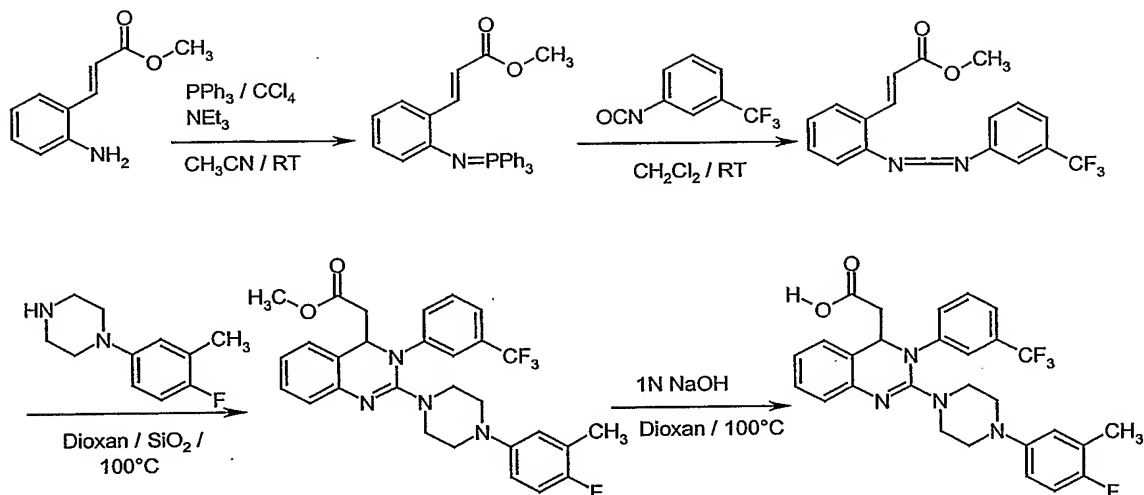
Basen sind beispielsweise Alkali- und Erdalkalicarbonate wie Cäsiumcarbonat, Natrium- oder Kaliumcarbonat oder Amine wie Triethylamin, Diisopropylethylamin, N-Methylmorpholin oder Pyridin, bevorzugt ist Triethylamin.

20

Die Verbindungen der Formel (VI) sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann durch das folgende Syntheschema verdeutlicht werden.

Syntheschema:



Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zeigen ein nicht vorhersehbares, überraschendes Wirkspektrum. Sie zeigen eine antivirale Wirkung gegenüber Vertretern der Gruppe der Herpes viridae (Herpesviren), vor allem gegenüber Cytomegaloviren (CMV), insbesondere gegenüber dem humanen Cytomegalovirus (HCMV).

Als Indikationsgebiete können beispielsweise genannt werden:

- 1) Behandlung und Prophylaxe von HCMV-Infektionen bei AIDS-Patienten (Retinitis, Pneumonitis, gastrointestinale Infektionen).
- 10 2) Behandlung und Prophylaxe von Cytomegalovirus-Infektionen bei Knochenmark- und Organtransplantationspatienten, die an einer HCMV-Pneumonitis, -Enzephalitis, sowie an gastrointestinalen und systemischen HCMV-Infektionen oft lebensbedrohlich erkranken.
- 3) Behandlung und Prophylaxe von HCMV-Infektionen bei Neugeborenen und Kleinkindern.
- 4) Behandlung einer akuten HCMV-Infektion bei Schwangeren.
- 15 5) Behandlung der HCMV-Infektion bei immunsupprimierten Patienten bei Krebs und Krebs-Therapie.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist der Einsatz der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, vor allem von Infektionen mit Viren, insbesondere den vorstehend genannten Viren, und den dadurch hervorgerufenen Infek-

tionskrankheiten. Unter einer Virusinfektion wird nachfolgend sowohl eine Infektion mit einem Virus als auch eine durch eine Infektion mit einem Virus hervorgerufene Krankheit verstanden.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere der zuvor
5 genannten Erkrankungen.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen.

Bevorzugt werden die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet, die zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Infektionen mit einem Vertreter der Gruppe der Herpes viridae, besonders einem Cytomegalovirus, insbesondere dem humanen Cytomegalovirus, geeignet sind.
10

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen, unter Verwendung einer antiviral wirksamen Menge der erfindungsgemäßen Verbindungen.
15

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, enthaltend mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung und mindestens einen oder mehrere weitere Wirkstoffe, insbesondere zur Behandlung und/oder Prophylaxe der zuvor genannten Erkrankungen. Als geeignete Kombinationswirkstoffe seien beispielhaft und vorzugsweise genannt: antivirale Wirkstoffe wie
20 Gancyclovir oder Acyclovir.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können systemisch und/oder lokal wirken. Zu diesem Zweck können sie auf geeignete Weise appliziert werden, wie z.B. oral, parenteral, pulmonal, nasal, sublingual, lingual, buccal, rectal, dermal, transdermal, conjunctival, otisch oder als Implantat bzw. Stent.

Für diese Applikationswege können die erfindungsgemäßen Verbindungen in geeigneten Applikationsformen verabreicht werden.
25

Für die orale Applikation eignen sich nach dem Stand der Technik funktionierende schnell und/oder modifiziert die erfindungsgemäßen Verbindungen abgebende Applikationsformen, die die erfindungsgemäßen Verbindungen in kristalliner und/oder amorphisierter und/oder gelöster Form enthalten, wie z.B. Tabletten (nichtüberzogene oder überzogene Tabletten, beispielsweise mit magensaftresistenten oder sich verzögert auflösenden oder unlöslichen Überzügen, die die
30

Freisetzung der erfindungsgemäßen Verbindung kontrollieren), in der Mundhöhle schnell zerfallende Tabletten oder Filme/Oblaten, Filme/Lyophilisate, Kapseln (beispielsweise Hart- oder Weichgelatinekapseln), Dragees, Granulate, Pellets, Pulver, Emulsionen, Suspensionen, Aerosole oder Lösungen.

- 5 Die parenterale Applikation kann unter Umgehung eines Resorptionsschrittes geschehen (z.B. intravenös, intraarteriell, intrakardial, intraspinal oder intralumbal) oder unter Einschaltung einer Resorption (z.B. intramuskulär, subcutan, intracutan, percutan oder intraperitoneal). Für die parenterale Applikation eignen sich als Applikationsformen u.a. Injektions- und Infusionszubereitungen in Form von Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Lyophilisaten oder sterilen Pulvern.
- 10 Für die sonstigen Applikationswege eignen sich z.B. Inhalationsarzneiformen (u.a. Pulverinhalatoren, Nebulizer), Nasentropfen, -lösungen, -sprays; lingual, sublingual oder buccal zu applizierende Tabletten, Filme/Oblaten oder Kapseln, Suppositorien, Ohren- oder Augenpräparationen, Vaginalkapseln, wäßrige Suspensionen (Lotionen, Schüttelmixturen), lipophile Suspensionen, Salben, Cremes, transdermale therapeutische Systeme, Milch, Pasten, Schäume, Streupuder,
- 15 Implantate oder Stents.

- Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in die angeführten Applikationsformen überführt werden. Dies kann in an sich bekannter Weise durch Mischen mit inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen geschehen. Zu diesen Hilfsstoffen zählen u.a. Trägerstoffe (beispielsweise mikrokristalline Cellulose, Laktose, Mannitol), Lösungsmittel (z.B. flüssige Polyethylenglycole), Emulgatoren und Dispergier- oder Netzmittel (beispielsweise Natriumdodecylsulfat, Polyoxysorbitanoleat), Bindemittel (beispielsweise Polyvinylpyrrolidon), synthetische und natürliche Polymere (beispielsweise Albumin), Stabilisatoren (z.B. Antioxidantien wie beispielsweise Ascorbinsäure), Farbstoffe (z.B. anorganische Pigmente wie beispielsweise Eisenoxide) und Geschmacks- und/oder Geruchskorrigentien.
- 20

- 25 Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, die mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung, üblicherweise zusammen mit einem oder mehreren inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen enthalten, sowie deren Verwendung zu den zuvor genannten Zwecken.

- Im Allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei intravenöser Applikation Mengen von etwa 0.001 bis 10 mg/kg, vorzugsweise etwa 0.01 bis 5 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen, und bei oraler Applikation beträgt die Dosierung etwa 0.01 bis 50 mg/kg, vorzugsweise 0.1 bis 25 mg/kg Körpergewicht.
- 30

5 Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von Körpergewicht, Applikationsweg, individuellem Verhalten gegenüber dem Wirkstoff, Art der Zubereitung und Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Applikation erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

10 Die Prozentangaben in den folgenden Tests und Beispielen sind, sofern nicht anders angegeben, Gewichtsprozente; Teile sind Gewichtsteile. Lösungsmittelverhältnisse, Verdünnungsverhältnisse und Konzentrationsangaben von flüssig/flüssig-Lösungen beziehen sich jeweils auf das Volumen.

A. Beispiele**Abkürzungen:**

| | |
|-------------------|---|
| ca. | circa |
| BINAP | 2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl |
| CDCl ₃ | Deuteriochloroform |
| DC | Dünnschichtchromatographie |
| DCI | direkte chemische Ionisation (bei MS) |
| DCM | Dichlormethan |
| DIEA | <i>N,N</i> -Diisopropylethylamin |
| DMSO | Dimethylsulfoxid |
| DMF | <i>N,N</i> -Dimethylformamid |
| d. Th. | der Theorie |
| EE | Ethylacetat (Essigsäureethylester) |
| EI | Elektronenstoß-Ionisation (bei MS) |
| ESI | Elektrospray-Ionisation (bei MS) |
| Fp. | Schmelzpunkt |
| ges. | gesättigt |
| h | Stunde |
| HPLC | Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie |
| konz. | konzentriert |
| LC-MS | Flüssigchromatographie-gekoppelte Massenspektroskopie |
| LDA | Lithium-Diisopropylamid |
| min | Minuten |
| MS | Massenspektroskopie |
| NMR | Kernresonanzspektroskopie |
| Pd-C | Palladium auf Kohle |
| proz. | prozentig |
| RP-HPLC | Reverse Phase HPLC |
| RT | Raumtemperatur |
| R _t | Retentionszeit (bei HPLC) |
| THF | Tetrahydrofuran |

Allgemeine Methoden LC-MS und HPLC:

Methode 1 (HPLC): Instrument: HP 1100 mit DAD-Detektion; Säule: Kromasil RP-18, 60 mm x 2 mm, 3.5 µm; Eluent A: 5 ml HClO₄/l Wasser, Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0 min 2%B, 0.5 min 2%B, 4.5 min 90%B, 6.5 min 90%B; Fluss: 0.75 ml/min; Temp.: 30°C; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 2 (HPLC, präparative Trennung): Säule: CromSil C18, 250x30; Fluss 50 ml/min; Laufzeit: 38 min; Detektion bei 210 nm; Eluent A: Wasser, Eluent B: Acetonitril, Gradient: 10%B (3 min) -> 90%B (31 min) -> 90%B (34 min) -> 10% B (34.01 min).

Methode 3 (HPLC, Enantiomerentrennungen): kommerzielle CSP: Daicel Chiralpak AD mit Elutionsmittelgemischen aus i-Hexan und Alkoholen wie Ethanol und Isopropanol unter Zusatz von Diethylamin im Verhältnis 85: 15: 0.03 (v/v/v).

Methode 4 (LCMS): Instrument: Micromass TOF-MUX-Interface 4-fach-Parallel-Einspritzung, Waters600; Säule: YMC-ODS-AQ, 50 mm x 2.1 mm, 3.0 µm; Eluent A: Wasser + 0.05% Ameisensäure, Eluent B: Acetonitril + 0.05% Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 100%A → 0.2 min 100%A → 2.9 min 30%A → 3.1 min 10%A → 4.5 min 10%A; Ofen: Raumtemperatur; Fluss: 0.8 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 5 (LCMS): Instrument: Micromass Quattro LCZ, HP1100; Säule: Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 µm; Eluent A: Acetonitril + 0.1% Ameisensäure, Eluent B: Wasser + 0.1% Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 10%A → 4.0 min 90%A → 6.0 min 90%A; Ofen: 40°C; Fluss: 0.5 ml/min; UV-Detektion: 208-400 nm.

Methode 6 (LCMS): Instrument: Finnigan MAT 900S, TSP: P4000, AS3000,UV3000HR; Säule: Symmetry C 18, 150 mm x 2.1 mm, 5.0 µm; Eluent C: Wasser, Eluent B: Wasser + 0.3g 35%ige Salzsäure, Eluent A: Acetonitril; Gradient: 0.0 min 2%A → 2.5 min 95%A → 5 min 95%A; Ofen: 70°C; Fluss: 1.2 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

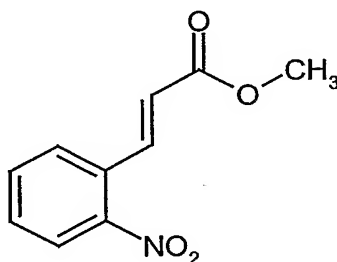
Methode 7 (HPLC): Instrument: HP 1100 mit DAD-Detektion; Säule: Kromasil RP-18, 60 mm x 2 mm, 3.5 µm; Eluent A: 5 ml HClO₄/l Wasser, Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0 min 2%B, 0.5 min 2%B, 4.5 min 90%B, 9 min 90%B; Fluss: 0.75 ml/min; Ofen: 30°C; UV-Detektion: 210 nm.

Ausgangsverbindungen**Allgemeine Arbeitsvorschrift [A]: Veresterung von 2-Nitrozimtsäuren mit Methanol**

517.7 mmol 2-Nitrozimtsäure werden in 600 ml Methanol vorgelegt und dann mit 20 Tropfen konzentrierter Schwefelsäure versetzt und für 72 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach beendeter Reaktion (Reaktionskontrolle mittels DC) wird die Reaktionslösung mit einem Eisbad gekühlt. Die entstehenden Kristalle werden abgesaugt. Die Mutterlauge wird etwas eingengt und die dabei entstehenden Kristalle werden abgesaugt. Beide Fraktionen werden vereinigt und aus Methanol bei RT umkristallisiert.

Beispiel 1A

(2E)-3-(2-Nitrophenyl)-propensäuremethylester



Ausgehend von 100.0 g (517.7 mmol) 2-Nitrozimtsäure werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [A] 72.6 g (68 % d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.21$ min

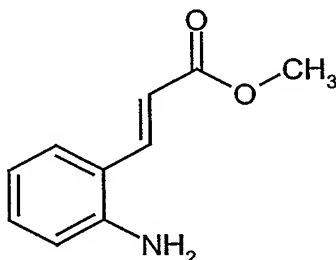
Allgemeine Arbeitsvorschrift [B]: Reduktion der Nitrogruppe der 2-Nitrozimtsäurederivate

In einem 250 ml Zweihalskolben werden unter Argon in 60 ml absolutem Ethanol 25 mmol der Nitroverbindung und 125 mmol Zinn-(II)-chloriddihydrat vorgelegt. Diese Suspension wird 30 Minuten unter Rückfluss gerührt, und es entsteht eine klare Lösung. Dann lässt man die Lösung auf Raumtemperatur abkühlen und gießt sie danach auf Eiswasser. Der pH-Wert wird entweder mit festem Natriumhydrogencarbonat oder mit einer gesättigten Natriumcarbonat-Lösung auf pH 7-8 eingestellt. Anschließend gibt man 60 ml Ethylacetat hinzu und filtriert die ausgefallenen Zinnsalze über ca. 1 cm Schichtdicke Kieselgur ab. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase noch einmal mit Ethylacetat extrahiert. Man vereinigt die organischen Phasen und wäscht sie einmal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung, trocknet sie über Natriumsulfat und engt das Lösemittel ca. um die Hälfte ein. Nun fügt man Aktivkohle hinzu, entsprechend 1 % des

Gewichts der Nitroverbindung, und erhitzt für 30 Minuten unter Rückfluss (Verfärbung der Lösung). Die Aktivkohle wird abfiltriert und das Lösemittel eingengt. Der Rückstand wird im Hochvakuum getrocknet und ohne weitere Aufreinigung erfolgt eine direkte Umsetzung zur nächsten Stufe.

5 **Beispiel 2A**

(2E)-3-(2-Aminophenyl)-propensäuremethylester



Ausgehend von 15.00 g (72.34 mmol) Nitroverbindung werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [B] 12.05 g (94 % d. Th.) Produkt erhalten.

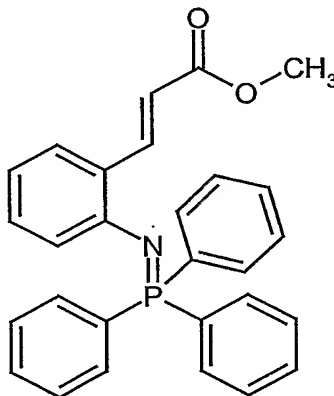
10 HPLC (Methode 5): $R_t = 3.29$ min

Allgemeine Arbeitsvorschrift [C]: Synthese der Iminophosphorane mittels Appel-Reaktion der substituierten Aniline

15 In einem 50 ml Einhalskolben werden 10.0 mmol des 2-Aminozimtsäureesters, 20.0 mmol Triphenylphosphin, 100.0 mmol Tetrachlorkohlenstoff und 100.0 mmol Triethylamin in 20 ml Acetonitril gelöst. Man lässt 2 Stunden bei Raumtemperatur rühren. Nach beendeter Reaktion (Reaktionskontrolle mittels DC oder analytischer HPLC) wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat = 7:3 gereinigt.

Beispiel 3A

(2E)-3-{2-[(Triphenylphosphoranylidene)amino]phenyl}-propensäuremethylester



5 Ausgehend von 2.00 g (11.28 mmol) Aminverbindung werden mit 5.92 g (22.57 mmol) Triphenylphosphin nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [C] 4.42 g (90 % d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 6): $R_t = 2.00$ min

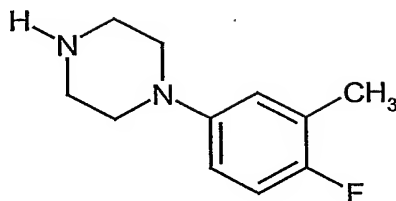
MS (ESIpos): $m/z = 428$ ($M+H$)⁺

Allgemeine Arbeitsvorschrift [D]: Synthese von Phenylpiperazinen via Buchwald-Hartwig-Reaktion

10 Zur Reaktionsvorbereitung wird der Reaktionskolben am Hochvakuum gründlich ausgeheizt und beim Belüften mit Argon gefüllt. In den Kolben werden 1.0 Äquivalente Bromarylverbindung und 6.0 Äquivalente Piperazin in absolutem Toluol vorgelegt (0.2-0.3M Lösung der Bromverbindung).
15 Dann werden 0.01 Äquivalente Tris(dibenzylidenacetone)dipalladium sowie 0.03 Äquivalente BINAP zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 16 h unter Rückfluss gerührt. Anschließend wird der Ansatz einmal mit Wasser extrahiert, die organische Phase zweimal mit 1N Salzsäure extrahiert, die wässrige Phase mit 1N Natronlauge auf pH 8 gestellt und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Produkt über Nacht im Hochvakuum getrocknet.

Beispiel 4A

N-(4-Fluor-3-methylphenyl)-piperazin



5 Ausgehend von 5.0 g (26.5 mmol) 4-Fluor-3-methyl-1-brombenzol werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [D] 4.52 g (83% d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 1): $R_t = 3.54$ min

MS (ESI pos): $m/z = 195$ ($M+H$)⁺

Allgemeine Arbeitsvorschrift [E]: Umsetzung des Iminophosphorans mit einem Isocyanat und anschließende Umsetzung zum Dihydrochinazolin-Derivat mit einem Amin

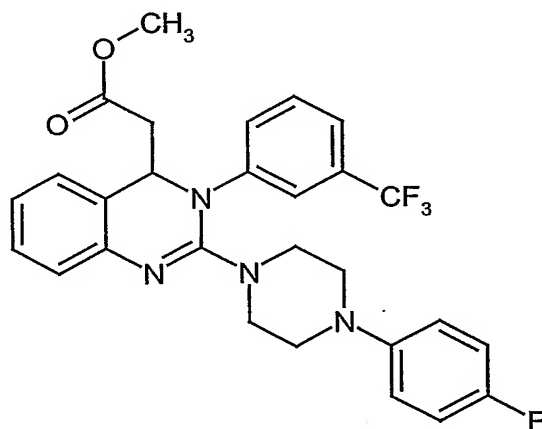
10 1.0 Äquivalente des Iminophosphorans werden in 20 ml Dichlormethan gelöst (0.1-0.2M Lösung). Danach werden 1.05 Äquivalente eines substituierten Isocyanats hinzugefügt und man lässt bis zur Beendigung der Reaktion bei RT rühren. Eine Reaktionskontrolle erfolgt durch DC oder analytische HPLC.

15 Die so erhaltene Lösung des Carbodiimids in Dichlormethan wird mit 1.0 Äquivalenten Amin sowie einer Spatelspitze Kieselgel versetzt und bei Raumtemperatur bis zur vollständigen Umsetzung gerührt. Nach beendeter Reaktion (Reaktionskontrolle mittels DC oder HPLC) wird der Ansatz eingeeengt und durch präparative HPLC an RP-Phase gereinigt.

20 Unter Umständen zeigt das NMR noch einen schwankenden Anteil an nicht-cyclisiertem Reaktionsprodukt an. In diesen Fällen wird das Gemisch aus cyclisiertem und nicht-cyclisiertem Produkt in Dioxan aufgenommen, mit einer Spatelspitze Kieselgel versetzt und unter Rückfluss 30 min bis 16 h gerührt. Das Kieselgel wird abfiltriert und die Lösung für weitere Umsetzungen verwendet.

Beispiel 5A

{2-[4-(4-Fluorphenyl)-1-piperazinyl]-3-[3-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäuremethylester



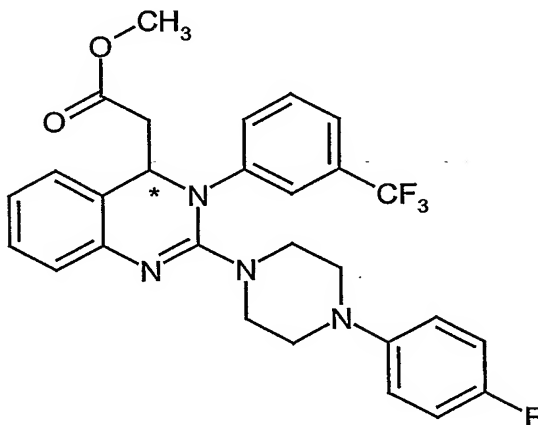
- 5 Ausgehend von 5.0 g (11.43 mmol) Iminophosphoran aus Beispiel 3A, 2.25 g (12.0 mmol) Tri-fluor-m-toloylisocyanat und 2.06 g (11.43 mmol) N-(4-Fluorphenyl)-piperazin werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [E] 3.31 g (39 % d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.72$ min

MS (ESI pos): $m/z = 527$ ($M+H$)⁺

10 **Beispiel 6A**

{2-[4-(4-Fluorphenyl)-1-piperazinyl]-3-[3-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäuremethylester

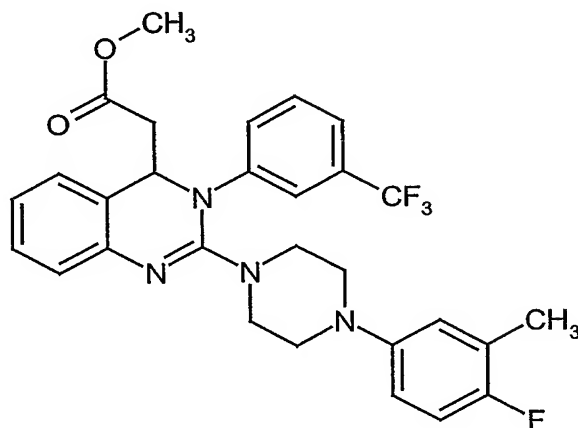


Ausgehend von 300 mg des Methylesters aus Beispiel 5A werden nach Enantiomerentrennung (gemäß Methode 3) 125 mg des Enantiomers A erhalten.

$$\alpha_D^{20} = +196.6 \text{ (C = 0.53, CHCl}_3\text{)}$$

Beispiel 7A

- 5 {2-[4-(4-Fluor-3-methylphenyl)-1-piperazinyl]-3-[3-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäuremethylester



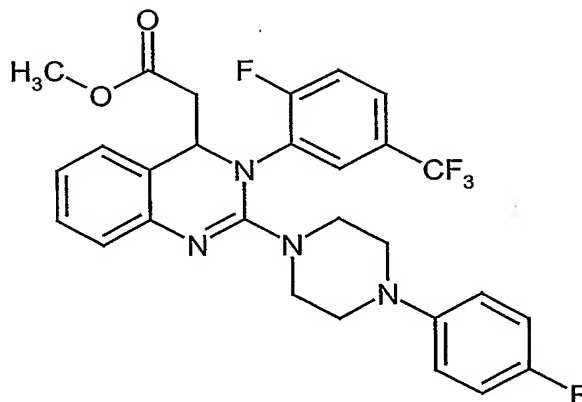
- 10 Ausgehend von 200 mg (0.46 mmol) Iminophosphoran aus Beispiel 3A, 90 mg (0.48 mmol) Trifluor-m-toloylisocyanat und 89 mg (0.46 mmol) des Phenylpiperazins aus Beispiel 4A werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [E] und nach chromatographischer Reinigung (Methode 2) 112 mg (43 % d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.96$ min

MS (ESI pos): $m/z = 541$ ($M+H$)⁺

Beispiel 8A

- 15 {2-[4-(4-Fluorphenyl)piperazin-1-yl]-3-[2-fluor-5-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydro-chinazolin-4-yl}essigsäuremethylester



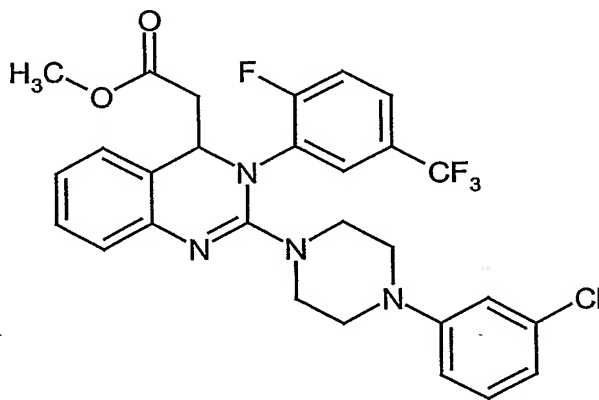
Ausgehend von 150 mg (0.34 mmol) Iminophosphoran aus Beispiel 3A, 74 mg (0.34 mmol) 2-Fluor-5-(trifluormethyl)phenylisocyanat und 61 mg (0.34 mmol) N-(4-Fluorphenyl)-piperazin werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [E] und nach chromatographischer Reinigung
 5 (Methode 2) 34 mg (17% d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.73$ min

MS (ESI pos): $m/z = 545$ ($M+H$)⁺

Beispiel 9A

{2-[4-(3-Chlorphenyl)piperazin-1-yl]-3-[2-fluor-5-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydro-chinazo-
 10 lin-4-yl}essigsäuremethylester



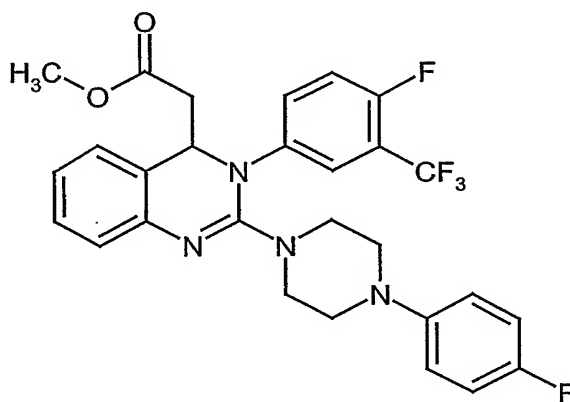
Ausgehend von 150 mg (0.34 mmol) Iminophosphoran aus Beispiel 3A, 74 mg (0.34 mmol) 2-Fluor-5-(trifluormethyl)phenylisocyanat und 67 mg (0.34 mmol) N-(3-Chlorphenyl)-piperazin werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [E] und nach chromatographischer Reinigung
 15 (Methode 2) 95 mg (50% d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.91$ min

MS (ESI pos): $m/z = 561$ ($M+H$)⁺

Beispiel 10A

{2-[4-(4-Fluorphenyl)piperazin-1-yl]-3-[4-fluor-5-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydro-chinazolin-4-yl}essigsäuremethylester



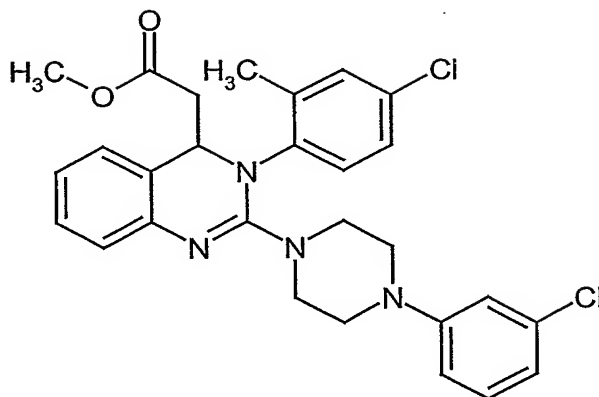
Ausgehend von 150 mg (0.34 mmol) Iminophosphoran aus Beispiel 3A, 74 mg (0.34 mmol) 4-Fluor-3-(trifluormethyl)phenylisocyanat und 61 mg (0.34 mmol) N-(4-Fluorphenyl)-piperazin werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [E] und nach chromatographischer Reinigung (Methode 2) 111 mg (54% d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.87$ min

MS (ESI pos): $m/z = 545$ ($M+H$)⁺

Beispiel 11A

{2-[4-(3-Chlorphenyl)piperazin-1-yl]-3-[2-methyl-4-chlorphenyl]-3,4-dihydro-chinazolin-4-yl}essigsäuremethylester



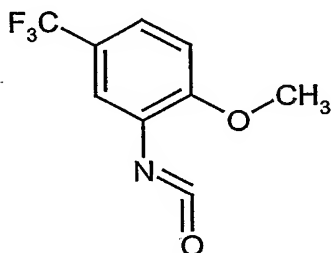
Ausgehend von 150 mg (0.34 mmol) Iminophosphoran aus Beispiel 3A, 60 mg (0.36 mmol) 4-Chlor-2-methyl-phenylisocyanat und 67 mg (0.34 mmol) N-(3-Chlorphenyl)-piperazin werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [E] und nach chromatographischer Reinigung (Methode 2)
 5 97 mg (46% d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 1): $R_t = 5.03$ min

MS (ESI pos): $m/z = 523$ ($M+H$)⁺

Beispiel 12A

2-Isocyanato-1-methoxy-4-(trifluormethyl)benzol



10

In 100 ml Dichlormethan werden 3 g (15.69 mmol) 2-Methoxy-5-trifluormethylanilin gelöst und mit 6.73 g (31.39 mmol) 1,8-Bis(dimethylamino)naphthalin versetzt. Bei 0-5°C werden 2.24 g (11.3 mmol) Chlorameisensäuretrichlormethylester, gelöst in 50 ml Dichlormethan, zugetropft und 30 min bei 0°C sowie 60 min bei Raumtemperatur gerührt. Bei 0°C wird mit 1N Salzsäure,
 15 Eiswasser und Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat und Abdestillieren des Lösungsmittels wird das Produkt erhalten. Das Isocyanat wird anschließend ohne weitere Reinigung in den folgenden Reaktionen umgesetzt.

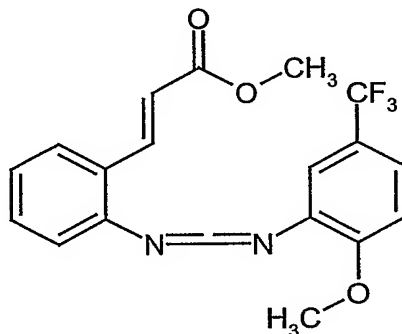
Ausbeute: 3 g (88% d. Th.)

Allgemeine Arbeitsvorschrift [G]: Umsetzung des Iminophosphorans mit einem Isocyanat zu einem Carbodiimid

1.0 Äquivalente des Iminophosphorans werden in 20 ml Dichlormethan gelöst (0.1-0.2M Lösung). Danach werden 1.05 Äquivalente eines Isocyanats hinzugefügt und man lässt bis zur Beendigung der Reaktion bei RT rühren. Eine Reaktionskontrolle erfolgt durch DC oder analytische HPLC. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt mittels Chromatographie an Kieselgel mit Cyclohexan/Dichlormethan-Gemischen gereinigt.

Beispiel 13A

(2E)-3-{2-[(Iminomethylen)amino]phenyl}acrylsäuremethylester-1-methoxy-2-methyl-4-(trifluoromethyl)benzol



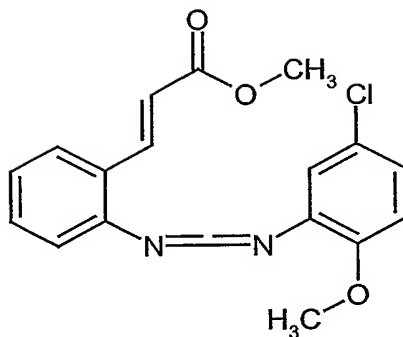
Ausgehend von 2.0 g (4.57 mmol) Iminophosphoran aus Beispiel 3A und 1.04 g (4.8 mmol) Isocyanat aus Beispiel 12A werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [G] und nach Chromatographie mit Cyclohexan/Dichlormethan (2:1 v/v, dann 1/1 v/v) 0.79 g (38% d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 1): $R_t = 5.52$ min

Beispiel 14A

(2E)-3-{2-[(Iminomethylen)amino]phenyl}acrylsäuremethylester-1-methoxy-2-methyl-4-chlorbenzol

- 27 -

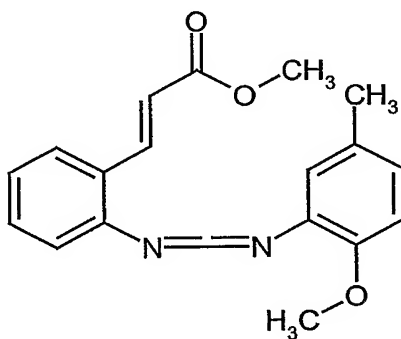


Ausgehend von 2.0 g (4.57 mmol) Iminophosphoran aus Beispiel 3A und 0.88 g (4.8 mmol) 2-Methoxy-5-chlorphenylisocyanat werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [G] und nach Chromatographie mit Cyclohexan/Dichlormethan (2:1 v/v, dann 1:1 v/v) 0.67 g (34% d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 1): $R_t = 5.53$ min

Beispiel 15A

(2E)-3-{2-[(Iminomethylen)amino]phenyl}acrylsäuremethylester-1-methoxy-2-methyl-4-methylbenzol



Ausgehend von 2.0 g (4.57 mmol) Iminophosphoran aus Beispiel 3A und 0.78 g (4.8 mmol) 2-Methoxy-5-methylphenylisocyanat werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [G] und nach Chromatographie mit Cyclohexan/Dichlormethan (2:1 v/v, dann 1/1 v/v) 0.85 g (57% d. Th.) Produkt erhalten.

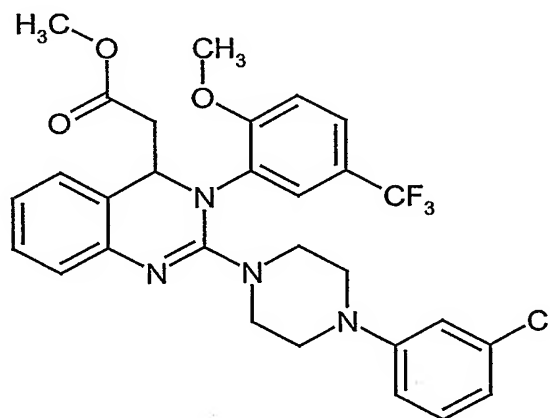
HPLC (Methode 1): $R_t = 5.45$ min

Allgemeine Arbeitsvorschrift [H]: Umsetzung eines Carbodiimids mit einem Phenylpiperazin zum Chinazolin

1.0 Äquivalente des Carbodiimids werden in Dioxan gelöst (0.1-0.25M Lösung). Danach werden 1.0 Äquivalente des Phenylpiperazins hinzugefügt, der Ansatz mit Kieselgel versetzt und das Gemisch unter Rückfluss des Lösungsmittels gerührt. Eine Reaktionskontrolle erfolgt durch DC oder analytische HPLC. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt mittels Chromatographie an Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat-Gemischen oder mittels präparativer HPLC (Methode 2) gereinigt.

Beispiel 16A

{2-[4-(3-Chlorphenyl)-1-piperazinyl]-3-[2-methoxy-5-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}-essigsäuremethylester

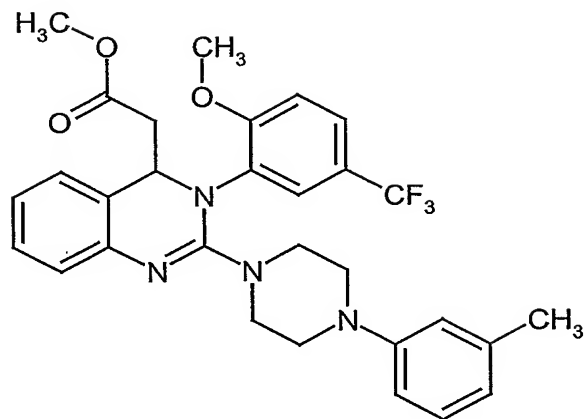


Ausgehend von 160 mg (0.43 mmol) Carbodiimid aus Beispiel 13A und 83.6 mg (0.43 mmol) 3-Chlorphenylpiperazin werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [H] 148 mg (61% d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.88$ min

Beispiel 17A

{2-[4-(3-Methylphenyl)-1-piperazinyl]-3-[2-methoxy-5-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}-essigsäuremethylester

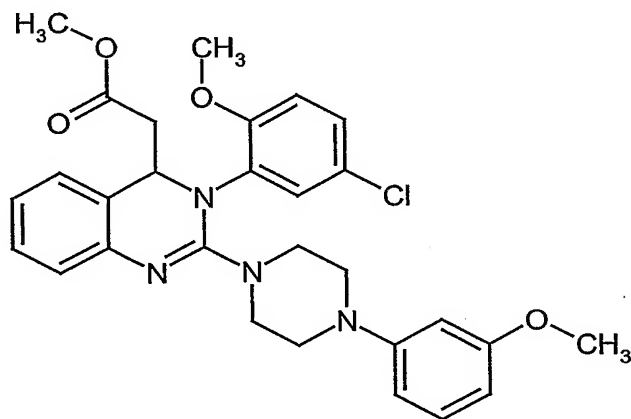


Ausgehend von 150 mg (0.40 mmol) Carbodiimid aus Beispiel 13A und 70 mg (0.40 mmol) 3-Methylphenylpiperazin werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [H] 159 mg (72% d. Th.) Produkt erhalten.

5 HPLC (Methode 1): $R_t = 4.79$ min

Beispiel 18A

{2-[4-(3-Methoxyphenyl)-1-piperazinyl]-3-[2-methoxy-5-chlorphenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}-essigsäuremethylester

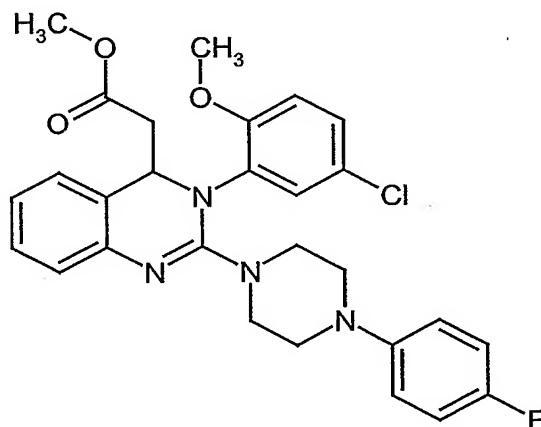


10 Ausgehend von 100 mg (0.29 mmol) Carbodiimid aus Beispiel 14A und 56 mg (0.29 mmol) 3-Methoxyphenylpiperazin werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [H] 115 mg (74% d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.7$ min

Beispiel 19A

{2-[4-(4-Fluorphenyl)-1-piperazinyl]-3-[2-methoxy-5-chlorphenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}-essigsäuremethylester

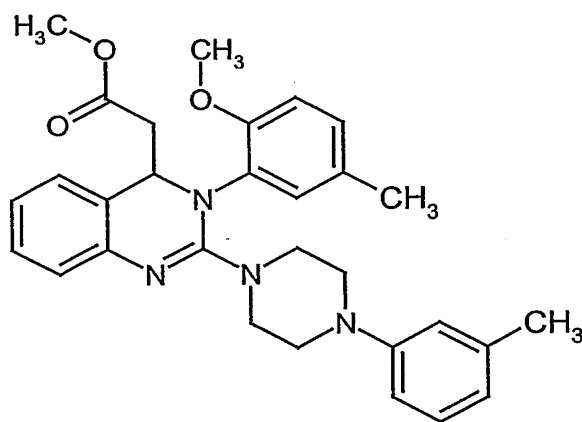


- 5 Ausgehend von 100 mg (0.29 mmol) Carbodiimid aus Beispiel 14A und 53 mg (0.29 mmol) 4-Fluorphenylpiperazin werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [H] 108 mg (71% d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.68$ min

Beispiel 20A

- 10 {2-[4-(3-Methylphenyl)-1-piperazinyl]-3-[2-methoxy-5-methylphenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}-essigsäuremethylester

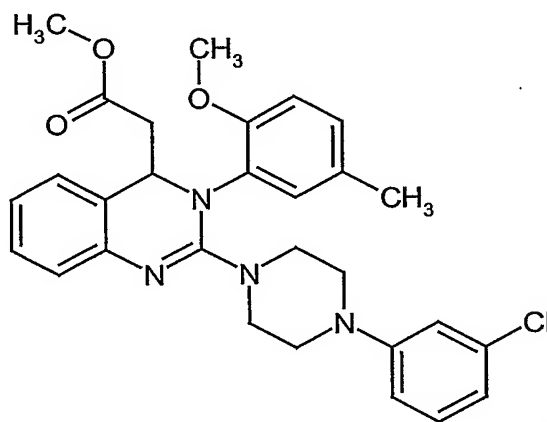


- Ausgehend von 160 mg (0.50 mmol) Carbodiimid aus Beispiel 15A und 87 mg (0.50 mmol) 3-Methylphenylpiperazin werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [H] 205 mg (83 d. Th.) Produkt erhalten.
- 15

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.93$ min

Beispiel 21A

{2-[4-(3-Chlorphenyl)-1-piperazinyl]-3-[2-methoxy-5-methylphenyl]-3,4-dihydro-4-chinazoliny]-essigsäuremethylester



5

Ausgehend von 160 mg (0.50 mmol) Carbodiimid aus Beispiel 15A (WTB3297) und 98 mg (0.50 mmol) 3-Chlorphenylpiperazin werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [H] 207 mg (80% d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 1): $R_t = 5.04$ min

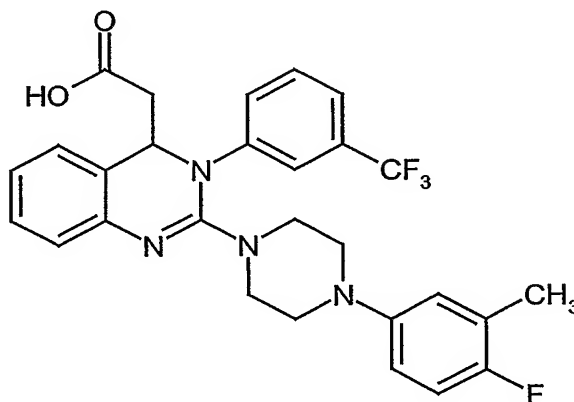
Ausführungsbeispiele

Allgemeine Arbeitsvorschrift [F]: Esterverseifung der Chinazolylessigsäurester

Es werden 1.0 Äquivalente des Chinazolylessigsäuresters in Dioxan gelöst und 5.0 Äquivalente 1N Natronlauge hinzugefügt. Man lässt für 16 Stunden bei 100°C rühren und nach beendeter Reaktion (Reaktionskontrolle mittels analytischer HPLC) wird der Ansatz eingeeengt. Der Rückstand wird dann in Wasser aufgenommen und mit 1N Salzsäure auf pH 5 gestellt. Man filtriert den entstehenden Niederschlag ab, wäscht ihn mit wenig Wasser und Diethylether und trocknet ihn im Hochvakuum bei Raumtemperatur. Falls die Reinheit des Produktes nicht hoch genug ist, wird es über präparative HPLC an RP-Phase gereinigt (Methode 2).

Beispiel 1

{2-[4-(4-Fluor-3-methylphenyl)-1-piperazinyl]-3-[3-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäure



Ausgehend von 98 mg (0.181mmol) Methylester aus Beispiel 7A werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [F] 66.4 mg (61% d. Th.) Produkt erhalten.

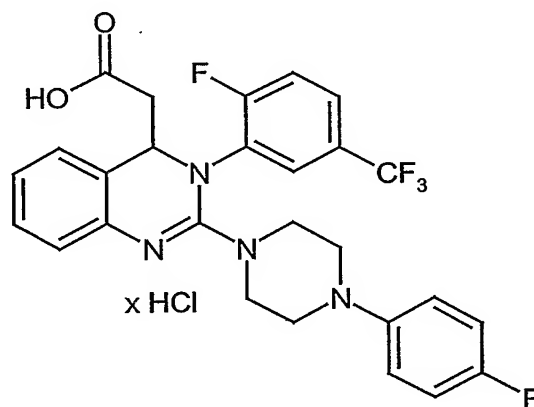
HPLC (Methode 1): $R_t = 4.69$ min

MS (ESIpos): $m/z = 527$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, CD₃CN): δ [ppm] = 7.75 (s, 1H), 7.67, (d, 1H), 7.57-7.56 (m, 3H), 7.37 (dt, 1H), 7.22-7.15 (m, 2H), 6.87 (t, 1H), 6.73 (dd, 1H), 6.64-6.60 (m, 1H), 5.36-5.32 (m, 1H), 3.70-3.53 (m, 4H), 3.10-2.96 (m, 5H), 2.67 (dd, 1H), 2.18 (d, 3H).

Beispiel 2

{2-[4-(4-Fluorphenyl)-1-piperazinyl]-3-[2-fluor-5-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäure-Hydrochlorid



- 5 Ausgehend von 30 mg (0.055 mmol) des entsprechenden Methylesters werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [F] 20 mg (56 % d.Th.) Produkt erhalten.

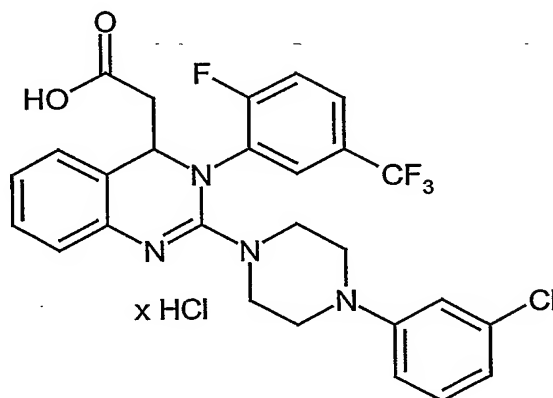
HPLC (Methode 1): $R_t = 4.5$ min

MS (ESIpos): $m/z = 531$ ($M+H$)⁺

- 10 ¹H-NMR (400 MHz, CD₃CN): δ [ppm] = 8.11 (d, 1H); 7.59-7.56 (m, 1H); 7.31-7.23 (m, 3H); 7.12 (d, 1H); 7.04 (t, 1H); 6.96 (t, 2H); 6.83-6.79 (m, 2H); 5.12 (t, 1H); 3.59-3.48 (m, 4H); 2.92-2.80 (m, 5H); 2.59 (dd, 1H).

Beispiel 3

{2-[4-(3-Chlorphenyl)-1-piperazinyl]-3-[2-fluor-5-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäure-Hydrochlorid



Ausgehend von 90 mg (0.16 mmol) des entsprechenden Methylesters werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [F] 24 mg (26 % d. Th.) Produkt erhalten.

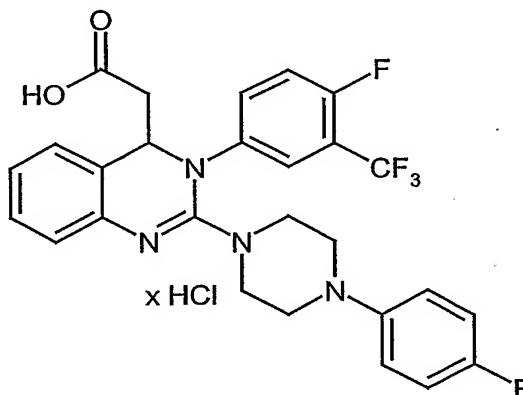
HPLC (Methode 1): $R_t = 4.63$ min

MS (ESIpos): $m/z = 547$ (M+H)⁺

- 5 ¹H-NMR (400 MHz, CD₃CN): δ [ppm] = 7.87 (d, 1H); 7.50-7.48 (m, 1H); 7.26-7.21 (m, 2H); 7.17 (t, 1H); 7.14-7.12 (m, 1H); 7.05 (dd, 1H); 6.97 (dt, 1H); 6.84 (t, 1H); 6.80-6.77 (m, 2H); 5.01 (dd, 1H); 3.57-3.42 (m, 4H); 3.05-2.99, 2.97-2.85 (2x m, 4H); 2.79 (dd, 1H); 2.53 (dd, 1H).

Beispiel 4

- 10 {2-[4-(4-Fluorphenyl)-1-piperazinyl]-3-[4-fluor-3-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäure-Hydrochlorid



Ausgehend von 95 mg (0.17 mmol) des entsprechenden Methylesters werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [F] 27 mg (26 % d. Th.) Produkt erhalten.

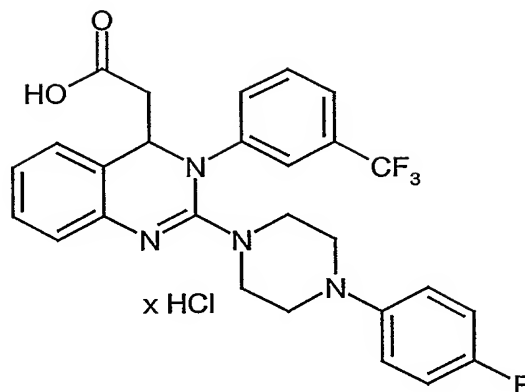
HPLC (Methode 1): $R_t = 4.56$ min

- 15 MS (ESIpos): $m/z = 531$ (M+H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, CD₃CN): δ [ppm] = 7.64-7.62 (m, 1H); 7.58 (s, 1H); 7.36-7.31 (m, 1H); 7.24-7.16 (m, 2H); 7.11 (d, 1H); 7.05 (d, 1H); 7.01-6.95 (m, 3H); 6.91-6.87 (m, 2H); 5.12 (dd, 1H); 3.59-3.49 (m, 4H); 3.01-2.85 (m, 4H); 2.70 (dd, 1H); 2.53 (dd, 1H).

Beispiel 5

- 20 {2-[4-(4-Fluorphenyl)-1-piperazinyl]-3-[3-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäure-Hydrochlorid



Ausgehend von 3.31 g (6.29 mmol) des Methylesters aus Beispiel 5A werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [F] 2.68 g (83 % d. Th.) Produkt erhalten.

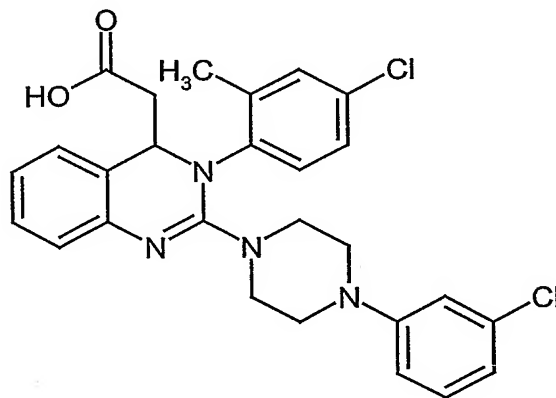
HPLC (Methode 1): $R_t = 4.62$ min

5 MS (ESIpos): $m/z = 513$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, CD₃CN): δ [ppm] = 7.57 (s, 1H); 7.45 (t, 1H); 7.37-7.34 (t, 2H); 7.21 (t, 1H); 7.10 (d, 1H); 7.06 (d, 1H); 7.00-6.92 (m, 3H); 6.89-6.86 (m, 2H); 5.19 (m, 1H); 3.60-3.49 (m, 4H); 3.01-2.87 (m, 4H); 2.72 (dd, 1H); 2.54 (dd, 1H).

Beispiel 6

10 {2-[4-(3-Chlorphenyl)-1-piperazinyl]-3-[4-chlor-2-methylphenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäure



Ausgehend von 90 mg (0.172 mmol) des entsprechenden Methylesters werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [F] 71 mg (70 % d. Th.) Produkt erhalten.

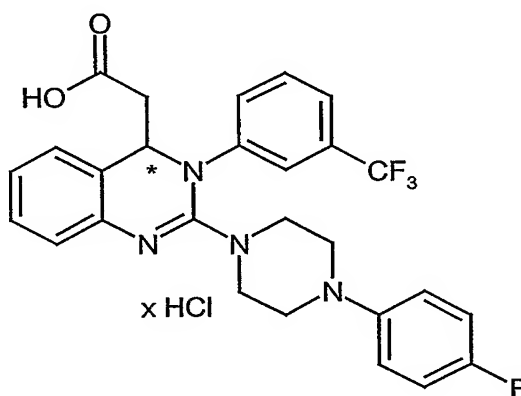
HPLC (Methode 1): $R_t = 4.75$ min

MS (ESIpos): $m/z = 509$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, CD₃CN): δ [ppm] = 7.72-7.63 (m, 2H); 7.41-7.34 (m, 2H); 7.21-7.14 (m, 6H); 6.80-6.72 (m, 4H); 5.10-5.06 (m, 1H); 3.59 (s, 4H); 3.13-2.91 (m, 5H); 2.74-2.68 (m, 1H); 1.68 (s, 3H).

Beispiel 7

{2-[4-(4-Fluorphenyl)-1-piperazinyl]-3-[3-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäure-Hydrochlorid



10 Ausgehend von 120 mg (0.23 mmol) des Methylesters aus Beispiel 6A werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [F] 100 mg Produkt (81 % d. Th.) erhalten.

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.62$ min

MS (ESIpos): $m/z = 513$ ($M+H$)⁺

15 Die Beispiele 8 bis 25 der Tabelle 1 können nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [F] hergestellt werden.

Tabelle 1

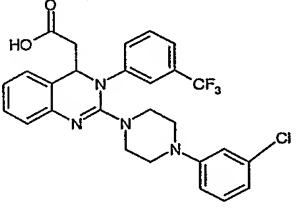
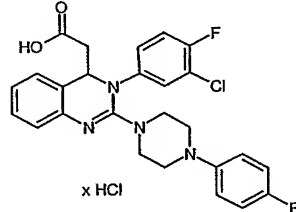
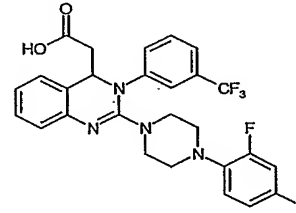
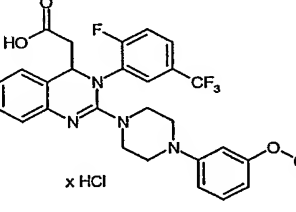
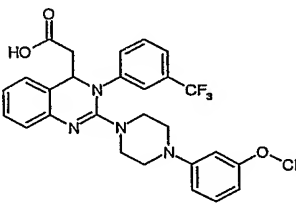
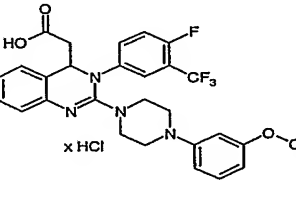
| Bsp-Nr. | Struktur | MW | R _t [min] | HPLC Methode | MS |
|---------|---|-------|----------------------|--------------|------------------|
| 8 |  | 529.0 | 3.22 | 4 | 529 (M+H) |
| 9 |  | 533.4 | 4.63 | 1 | 497 (M-HCl+H) |
| 10 |  | 530.5 | 3.21 | 4 | 531 (M+H) |
| 11 |  | 579.0 | 3.40 | 5 | 542 (M-HCl+H) |
| 12 |  | 524.5 | 3.13 | 4 | 525 (M+H) |
| 13 |  | 579.0 | 4.54 | 1 | 543 (M-HCl+H) |

Tabelle 1

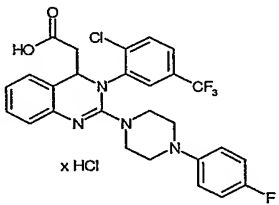
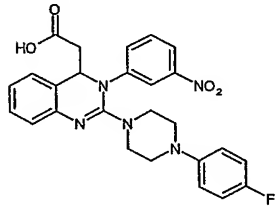
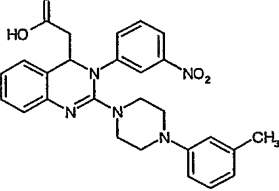
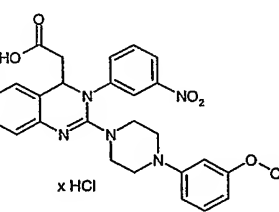
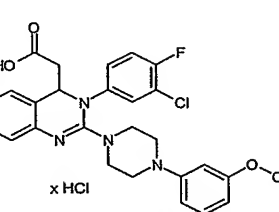
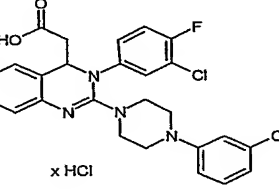
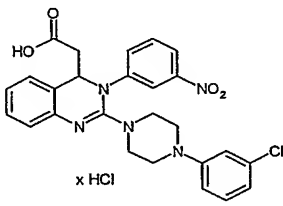
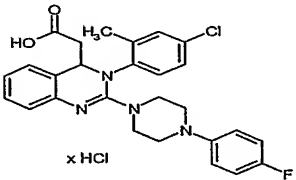
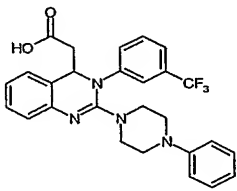
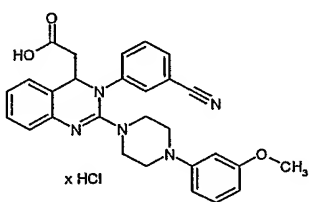
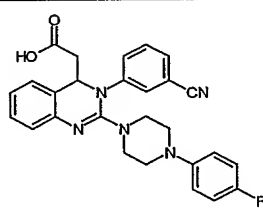
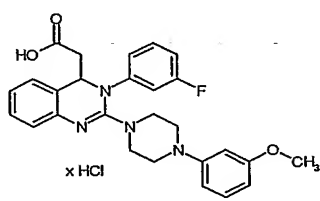
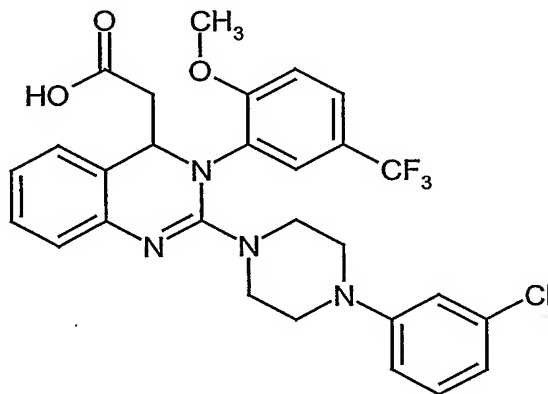
| Bsp-Nr. | Struktur | MW | R _t [min] | HPLC Methode | MS |
|---------|--|-------|----------------------|--------------|------------------|
| 14 |  x HCl | 583.4 | 4.58 | 1 | 547 (M-HCl+H) |
| 15 |  | 489.5 | 4.26 | 1 | 490 (M+H) |
| 16 |  | 508.5 | 3.23 | 4 | 509 (M+H) |
| 17 |  x HCl | 538.0 | 4.27 | 1 | 502 (M-HCl+H) |
| 18 |  x HCl | 545.4 | 4.61 | 1 | 509 (M-HCl+H) |
| 19 |  x HCl | 549.9 | 4.81 | 1 | 513 (M-HCl+H) |

Tabelle 1

| Bsp-Nr. | Struktur | MW | R _t [min] | HPLC Methode | MS |
|---------|--|-------|----------------------|--------------|------------------|
| 20 |  <chem>O=C(O)c1ccc2nc(N(c3ccc([N+](=O)[O-])cc3)C4CCCN4c5ccc(Cl)cc5)ccc2c1</chem> x HCl | 542.4 | 4.46 | 1 | 506 (M-HCl+H) |
| 21 |  <chem>Cc1cc(Cl)ccc1N2C3=CC=CC=C3C(=O)C(O)C4=CC=CC=C4N2C5CCCN5c6ccc(F)cc6</chem> x HCl | 529.4 | 4.57 | 1 | 493 (M-HCl+H) |
| 22 |  <chem>O=C(O)c1ccc2nc(N(c3ccc(C(F)(F)F)cc3)C4CCCN4c5ccccc5)ccc2c1</chem> x HCl | 494.5 | 3.12 | 4 | 495 (M+H) |
| 23 |  <chem>COc1ccc(N2CCCN2c3ccc(N#N)cc3)cc1N4C5=CC=CC=C5C(=O)C(O)C6=CC=CC=C6N4</chem> x HCl | 518.0 | 4.19 | 1 | 482 (M-HCl+H) |
| 24 |  <chem>Fc1ccc(N2CCCN2c3ccc(N#N)cc3)cc1N4C5=CC=CC=C5C(=O)C(O)C6=CC=CC=C6N4</chem> x HCl | 469.5 | 4.18 | 1 | 470 (M+H) |
| 25 |  <chem>COc1ccc(N2CCCN2c3ccc(F)cc3)cc1N4C5=CC=CC=C5C(=O)C(O)C6=CC=CC=C6N4</chem> x HCl | 511.0 | 4.46 | 1 | 475 (M-HCl+H) |

Beispiel 26

{2-[4-(3-Chlorphenyl)-1-piperazinyl]-3-[2-methoxy-5-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäure



- 5 Ausgehend von 135 mg (0.24 mmol) Methylester aus Beispiel 16A werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [F] und Reinigung mittels präparativer HPLC 106 mg (80% d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.82$ min

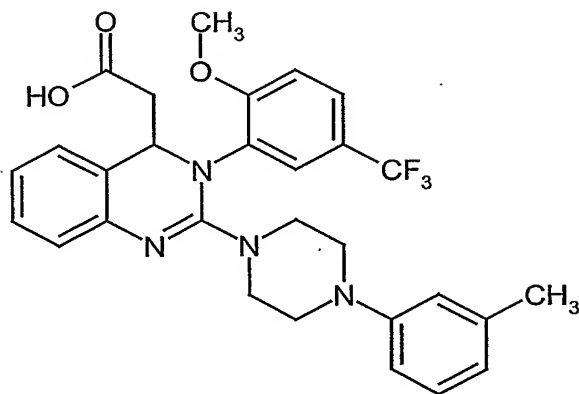
MS (ESI-pos): $m/z = 559$ ($M+H$)⁺

- 10 ¹H-NMR (400MHz, CD₃CN): δ [ppm] = 8.21 (s, 0.5H); 7.77 (s_b, 0.5H); 7.52 (d, 1H); 7.22-7.07 (m, 5H); 6.98 (t, 1H); 6.79-6.76 (m, 2H); 6.71 (d, 1H); 4.96 (t, 1H); 3.76 (s_b, 3H); 3.49-3.33 (m, 6H); 2.98-2.92 (m, 2H); 2.84-2.78 (m, 2H).

Beispiel 27

{2-[4-(3-Methylphenyl)-1-piperazinyl]-3-[2-methoxy-5-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäure

15



Ausgehend von 120 mg (0.2 mmol) Methylester aus Beispiel 17A werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [F] und Reinigung mittels präparativer HPLC 55 mg (47% d. Th.) Produkt erhalten.

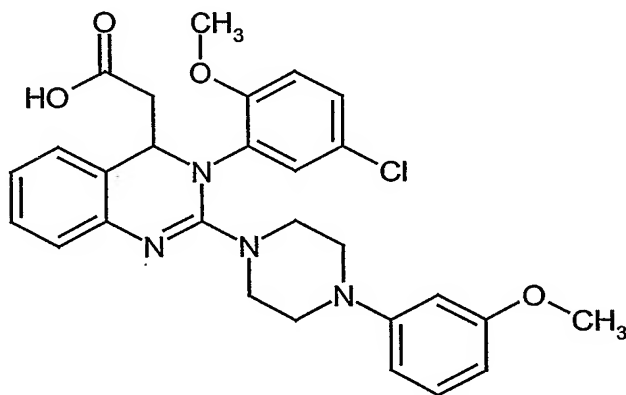
5 HPLC (Methode 7): $R_t = 4.57$ min

MS (ESI-neg): $m/z = 537$ (M-H)⁻

¹H-NMR (400MHz, CD₃CN): δ [ppm] = 8.23 (s, 0.4H); 7.77 (s_b, 0.4H); 7.52 (d, 1H); 7.22-7.04 (m, 5H); 6.96 (t, 1H); 6.65-6.62 (m, 2H); 6.58 (d, 1H); 4.96 (t, 1H); 3.76 (s_b, 3H); 3.49-3.33 (m, 4H); 2.92-2.68 (m, 5H); 2.56-2.51 (m, 1H).

10 Beispiel 28

{2-[4-(3-Methoxyphenyl)-1-piperazinyl]-3-[2-methoxy-5-chlorophenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäure



15 Ausgehend von 120 mg (0.2 mmol) Methylester aus Beispiel 18A werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [F] und Reinigung mittels präparativer HPLC 55 mg (47% d. Th.) Produkt erhalten.

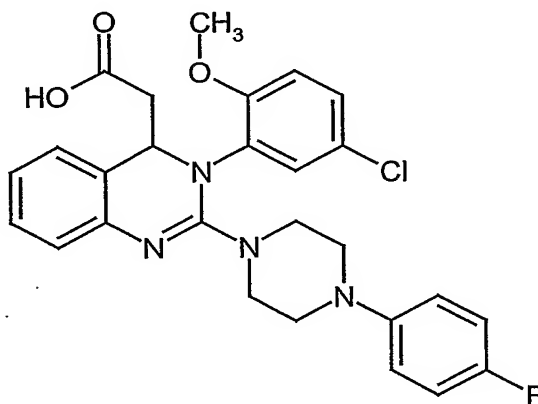
HPLC (Methode 1): $R_t = 4.40$ min

MS (ESI-neg): $m/z = 519$ (M-H)⁻

¹H-NMR (400MHz, CD₃CN): δ [ppm] = 8.21 (s, 0.5H); 7.41 (s_b, 0.5H); 7.22-7.16 (m, 3H); 7.11-7.06 (m, 2H); 6.98 (t, 1H); 6.95 (t, 1H); 6.71 (d, 1H); 6.41-6.37 (m, 2H); 6.34 (t, 1H); 4.93 (t, 1H); 3.71 (s, 3H); 3.66 (s_b, 3H); 3.48-3.42 (m, 4H); 2.97-2.75 (m, 5H); 2.54-2.48 (m, 1H).

Beispiel 29

{2-[4-(4-Fluorophenyl)-1-piperazinyl]-3-[2-methoxy-5-chlorophenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäure



- 10 Ausgehend von 94 mg (0.18 mmol) Methylester aus Beispiel 19A werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [F] und Reinigung mittels präparativer HPLC 6 mg (7% d. Th.) Produkt erhalten.

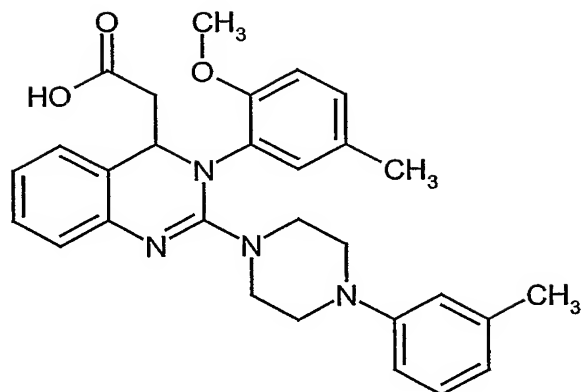
HPLC (Methode 7): $R_t = 4.43$ min

MS (ESI-pos): $m/z = 509$ (M+H)⁺

- 15 ¹H-NMR (400MHz, CD₃CN): δ [ppm] = 8.11 (s, 0.5H); 7.23-7.09 (m, 4H); 7.13-6.96 (m, 6.5H); 6.87-6.82 (m, 2H); 4.84 (t, 1H); 3.72 (s, 3H); 3.48-3.42 (m, 4H); 2.93-2.87 (m, 2H); 2.83-2.77 (m, 1H); 2.47 (dd, 1H). Ein weiteres Proton vermutlich unter dem H₂O-Signal des Lösungsmittels (ca. 2.4-2.1 ppm).

Beispiel 30

{2-[4-(3-Methylphenyl)-1-piperazinyl]-3-[2-methoxy-5-methylphenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäure



Ausgehend von 181 mg (0.36 mmol) Methylester aus Beispiel 20A werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [F] und Reinigung mittels präparativer HPLC 158 mg (86% d. Th.) Produkt erhalten.

5 HPLC (Methode 7): $R_t = 4.63$ min

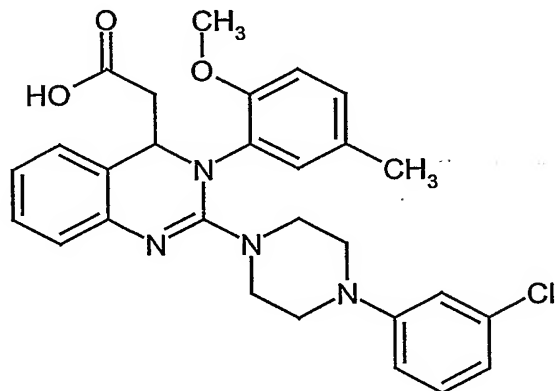
MS (ESI-pos): $m/z = 485$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400MHz, CD₃CN): δ [ppm] = 8.31 (s, 0.5H); 7.21-6.98 (m, 6H); 6.87-6.83 (m, 1H); 6.65-6.62 (m, 2H); 6.57 (d, 1H); 4.96-4.92 (m, 1H); 3.62 (s_b, 3H); 3.47-3.38 (m, 4H); 2.93-2.87 (m, 2H); 2.23 (s, 3H). Die Signale weiterer Protonen liegen vermutlich unter dem H₂O-Signal des Lösungsmittels (ca. 2.8-2.5 ppm).

10

Beispiel 31

{2-[4-(3-Chlorphenyl)-1-piperazinyl]-3-[2-methoxy-5-methylphenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäure



Ausgehend von 182 mg (0.36 mmol) Methylester aus Beispiel 21A werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [F] und Reinigung mittels präparativer HPLC 160 mg (88% d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 7): $R_t = 4.78$ min

5 MS (ESI-pos): $m/z = 505$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400MHz, CD₃CN): δ [ppm] = 8.27 (s, 0.5 H); 7.21-7.10 (m, 4.5H); 7.05-6.97 (m, 2H); 6.88-6.84 (m, 1H); 6.79-6.76 (m, 2H); 6.71 (d, 1H); 4.95-4.90 (m, 1H); 3.64 (s_b, 3H); 3.46-3.36 (m, 4H); 3.00-2.93 (m, 2H); 2.83-2.76 (m, 2H); 2.21 (s, 3H). Die Signale weiterer Protonen liegen vermutlich unter dem H₂O-Signal des Lösungsmittels (ca. 2.8-2.5 ppm).

B. Bewertung der physiologischen Wirksamkeit

Die *in vitro*-Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann in folgenden Assays gezeigt werden:

Anti-HCMV- (Anti-Humanes Cytomegalo-Virus) Zytopathogenitätstests

- 5 Die Testverbindungen werden als 50 millimolare (mM) Lösungen in Dimethylsulfoxid (DMSO) eingesetzt. Ganciclovir[®], Foscarnet[®] und Cidofovir[®] dienen als Referenzverbindungen. Nach der Zugabe von jeweils 2 µl der 50, 5, 0,5 und 0,05 mM DMSO-Stammlösungen zu je 98 µl Zellkulturmedium in der Reihe 2 A-H in Doppelbestimmung werden 1:2-Verdünnungen mit je 50 µl Medium bis zur Reihe 11 der 96-Well-Platte durchgeführt. Die Wells in den Reihen 1 und 12
- 10 enthalten je 50 µl Medium. In die Wells werden dann je 150 µl einer Suspension von 1×10^4 Zellen (humane Vorhautfibroblasten [NHDF]) pipettiert (Reihe 1 = Zellkontrolle) bzw. in die Reihen 2-12 ein Gemisch von HCMV-infizierten und nichtinfizierten NHDF-Zellen (M.O.I. = 0,001 - 0,002), d.h. 1-2 infizierte Zellen auf 1000 nicht-infizierte Zellen. Die Reihe 12 (ohne Substanz) dient als Viruskontrolle. Die End-Testkonzentrationen liegen bei 250 - 0,0005 µM. Die
- 15 Platten werden 6 Tage bei 37°C / 5 % CO₂ inkubiert, d.h. bis in den Viruskontrollen alle Zellen infiziert sind (100 % cytopathogener Effekt [CPE]). Die Wells werden dann durch Zugabe eines Gemisches von Formalin und Giemsa's Farbstoff fixiert und gefärbt (30 Minuten), mit aqua bidest. gewaschen und im Trockenschrank bei 50°C getrocknet. Danach werden die Platten mit einem Overhead-Mikroskop (Plaque Multiplier der Firma Technomara) visuell ausgewertet.
- 20 Die folgenden Daten können von den Testplatten ermittelt werden:
- CC₅₀ (NHDF) = Substanzkonzentration in µM, bei der im Vergleich zur unbehandelten Zellkontrolle keine sichtbaren cytostatischen Effekte auf die Zellen erkennbar sind;
- EC₅₀ (HCMV) = Substanzkonzentration in µM, die den CPE (cytopathischen Effekt) um 50 % im Vergleich zur unbehandelten Viruskontrolle hemmt;
- 25 SI (Selektivitätsindex) = CC₅₀ (NHDF) / EC₅₀ (HCMV).

Repräsentative *in-vitro*-Wirkdaten für die erfindungsgemäßen Verbindungen sind in Tabelle A wiedergegeben:

Tabelle A

| Beispiel Nr. | NHDF CC ₅₀ [μM] | HCMV EC ₅₀ [μM] | SI HCMV |
|-----------------|----------------------------------|-------------------------------|------------|
| 1 | 17 | 0.027 | 630 |
| 2 | 39 | 0.06 | 650 |
| 6 | 22 | 0.4 | 63 |
| 19 | 24 | 0.4 | 60 |
| 23 | 188 | 0.76 | 247 |
| 26 | 31 | 0.019 | 1650 |
| 27 | 188 | 0.13 | 1446 |
| 28 | 63 | 0.025 | 2520 |
| 29 | 125 | 0.07 | 1786 |
| 30 | 250 | 0.25 | 1000 |
| 31 | 63 | 0.14 | 450 |

Die Eignung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von HCMV-Infektionen kann im folgenden Tiermodell gezeigt werden:

5 **HCMV Xenograft-Gelfoam®-Modell**

Tiere:

- 3-4 Wochen alte weibliche immundefiziente Mäuse (16-18 g), Fox Chase SCID oder Fox Chase SCID-NOD oder SCID-beige werden von kommerziellen Züchtern (Taconic M+B, Jackson, USA) bezogen. Die Tiere werden unter sterilen Bedingungen (einschließlich Streu und Futter) in
- 10 Isolatoren gehalten.

Virusanzucht:

- Humanes Cytomegalovirus (HCMV), Stamm Davis oder AD169, wird *in vitro* auf humanen embryonalen Vorhautfibroblasten (NHDF-Zellen) angezüchtet. Nach Infektion der NHDF-Zellen mit einer Multiplizität der Infektion (M.O.I) von 0,01-0,03 werden die virusinfizierten Zellen 5-10
- 15 Tage später geerntet und in Gegenwart von Minimal Essential Medium (MEM), 10 % foetalem Kälberserum (FKS) mit 10 % DMSO bei -40°C aufbewahrt. Nach serieller Verdünnung der

virusinfizierten Zellen in Zehnerschritten erfolgt die Titerbestimmung auf 24-Well-Platten konfluenter NHDF-Zellen nach Vitalfärbung mit Neutralrot.

Vorbereitung der Schwämme, Transplantation, Behandlung und Auswertung:

- 1x1x1 cm große Kollagenschwämme (Gelfoam®; Fa. Pease & Lorey, Best.-Nr. 407534; K.T. Chong et al., Abstracts of 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1999, S. 439) werden zunächst mit Phosphat-gepufferter Saline (PBS) benetzt, die eingeschlossenen Luftblasen durch Entgasen entfernt und dann in MEM + 10 % FKS aufbewahrt. 1 x 10⁶ virusinfizierte NHDF-Zellen (Infektion mit HCMV-Davis oder HCMV AD169 M.O.I = 0.03) werden 3 Stunden nach Infektion abgelöst und in 20 µl MEM, 10 % FKS auf einen feuchten Schwamm getropft. Ca. 16 Stunden später werden die infizierten Schwämme mit 25 µl PBS / 0,1 % BSA / 1 mM DTT mit 5 ng/µl basic Fibroblast Growth Factor (bFGF) inkubiert. Zur Transplantation werden die immundefizienten Mäuse mit Avertin oder mit einer Ketamin/Xylazin/Azepromazin Mischung narkotisiert, das Rückenfell mit Hilfe eines Rasierers entfernt, die Oberhaut 1-2 cm geöffnet, entlastet und die feuchten Schwämme unter die Rückenhaut transplantiert. Die Operationswunde wird mit Gewebekleber verschlossen. 6 Stunden nach der Transplantation können die Mäuse zum ersten Mal behandelt werden (am Tag der Operation wird einmal behandelt). An den folgenden Tagen wird über einen Zeitraum von 8 Tagen dreimal täglich (7.00 Uhr und 14.00 Uhr und 19.00 Uhr), zweimal täglich (8 Uhr und 18 Uhr) oder einmal täglich (14 Uhr) peroral mit Substanz behandelt. Die Tagesdosis beträgt beispielsweise 3 oder 10 oder 30 oder 60 oder 100 mg/kg Körpergewicht, das Applikationsvolumen 10 ml/kg Körpergewicht. Die Formulierung der Substanzen erfolgt in Form einer 0,5 %igen Tylosesuspension mit 2 % DMSO oder einer 0,5 %igen Tylosesuspension. 9 Tage nach Transplantation und 16 Stunden nach der letzten Substanzapplikation werden die Tiere schmerzlos getötet und der Schwamm entnommen. Die virusinfizierten Zellen werden durch Kollagenaseverdau (330 U/ 1,5 ml) aus dem Schwamm freigesetzt und in Gegenwart von MEM, 10 % foetalem Kälberserum, 10 % DMSO bei -140°C aufbewahrt. Die Auswertung erfolgt nach serieller Verdünnung der virusinfizierten Zellen in Zehnerschritten durch Titerbestimmung auf 24-Well-Platten konfluenter NHDF-Zellen nach Vitalfärbung mit Neutralrot. Ermittelt wird die Anzahl infektiöser Viruspartikel nach Substanzbehandlung im Vergleich zur placebobehandelten Kontrollgruppe.

C. Ausführungsbeispiele für pharmazeutische Zusammensetzungen

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können folgendermaßen in pharmazeutische Zubereitungen überführt werden:

Tablette:**5 Zusammensetzung:**

100 mg der Verbindung von Beispiel 1, 50 mg Lactose (Monohydrat), 50 mg Maisstärke (nativ), 10 mg Polyvinylpyrrolidon (PVP 25) (Fa. BASF, Ludwigshafen, Deutschland) und 2 mg Magnesiumstearat.

Tablettengewicht 212 mg. Durchmesser 8 mm, Wölbungsradius 12 mm.

10 Herstellung:

Die Mischung aus Wirkstoff, Lactose und Stärke wird mit einer 5 %igen Lösung (m/m) des PVPs in Wasser granuliert. Das Granulat wird nach dem Trocknen mit dem Magnesiumstearat für 5 min. gemischt. Diese Mischung wird mit einer üblichen Tablettenpresse verpresst (Format der Tablette siehe oben). Als Richtwert für die Verpressung wird eine Presskraft von 15 kN verwendet.

15 Oral applizierbare Suspension:**Zusammensetzung:**

1000 mg der Verbindung von Beispiel 1, 1000 mg Ethanol (96 %), 400 mg Rhodigel (Xanthan gum der Fa. FMC, Pennsylvania, USA) und 99 g Wasser.

20 Einer Einzeldosis von 100 mg der erfindungsgemäßen Verbindung entsprechen 10 ml orale Suspension.

Herstellung:

Das Rhodigel wird in Ethanol suspendiert, der Wirkstoff wird der Suspension zugefügt. Unter Rühren erfolgt die Zugabe des Wassers. Bis zum Abschluss der Quellung des Rhodigels wird ca. 6 h gerührt.

Intravenös applizierbare Lösung:**Zusammensetzung:**

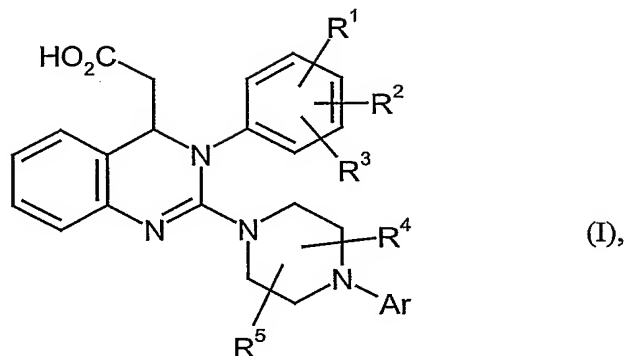
1 mg der Verbindung von Beispiel 1, 15 g Polyethylenglykol 400 und 250 g Wasser für Injektionszwecke.

5 Herstellung:

Die erfindungsgemäße Verbindung wird zusammen mit Polyethylenglykol 400 in dem Wasser unter Rühren gelöst. Die Lösung wird sterilfiltriert (Porendurchmesser 0,22 µm) und unter aseptischen Bedingungen in hitzesterilisierte Infusionsflaschen abgefüllt. Diese werden mit Infusionsstopfen und Bördelkappen verschlossen.

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel



in welcher

5 Ar für Aryl steht, worin Aryl substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Alkyl, Alkoxy, Formyl, Carboxyl, Alkylcarbonyl, Alkoxycarbonyl, Trifluormethyl, Halogen, Cyano, Hydroxy, Amino, Alkylamino, Aminocarbonyl und Nitro,

10 worin Alkyl substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, Amino, Alkylamino, Hydroxy und Aryl,

oder zwei der Substituenten am Aryl zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, ein 1,3-Dioxolan, einen Cyclopentan-Ring oder einen Cyclohexan-Ring bilden und ein gegebenenfalls vorhandener dritter Substituent
15 unabhängig davon aus der genannten Gruppe ausgewählt wird,

R¹ für Wasserstoff, Alkyl, Alkoxy, Cyano, Halogen, Nitro oder Trifluormethyl steht,

R² für Wasserstoff, Alkyl, Alkoxy, Cyano, Halogen, Nitro oder Trifluormethyl steht,

R³ für Alkyl, Alkoxy, Cyano, Halogen, Nitro oder Trifluormethyl steht

20 oder

einer der Reste R¹, R² und R³ für Wasserstoff, Alkyl, Alkoxy, Cyano, Halogen, Nitro oder Trifluormethyl steht und die anderen beiden zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die

sie gebunden sind, ein 1,3-Dioxolan, einen Cyclopentan-Ring oder einen Cyclohexan-Ring bilden,

R^4 für Wasserstoff oder Alkyl steht,

R^5 für Wasserstoff oder Alkyl steht

5 oder

die Reste R^4 und R^5 im Piperazin-Ring an genau gegenüberliegenden Kohlenstoffatomen gebunden sind und eine gegebenenfalls mit 1 bis 2 Methylgruppen substituierte Methylen-Brücke bilden,

oder eines ihrer Salze, ihrer Solvate oder der Solvate ihrer Salze.

10 2. Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass

Ar für Phenyl steht, worin Phenyl substituiert sein kann mit 1 bis 2 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Methyl, Methoxy, Fluor und Chlor,

R^1 für Wasserstoff, Methyl, Methoxy, Fluor oder Chlor steht,

15 R^2 für Wasserstoff steht,

R^3 für Methyl, iso-Propyl, tert.-Butyl, Cyano, Fluor, Chlor, Nitro oder Trifluormethyl steht,

R^4 für Wasserstoff steht

und

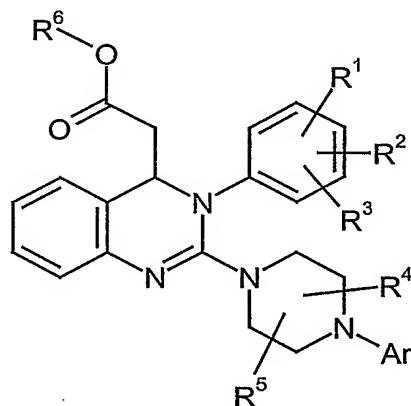
20 R^5 für Wasserstoff steht.

3. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass R^1 für Wasserstoff, Methyl, Methoxy oder Fluor steht.

4. Verbindung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass R^1 für Methyl oder Methoxy steht.

25 5. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass R^1 über die ortho-Position zur Verknüpfungsstelle des Phenylrings an den Phenylring gebunden ist.

6. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 und 3 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass R^2 für Wasserstoff steht.
7. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 und 3 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass R^3 für Trifluormethyl, Chlor, Methyl, iso-Propyl oder tert.-Butyl steht.
- 5 8. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass R^3 für Trifluormethyl, Chlor oder Methyl steht.
9. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass R^1 über die ortho-Position zur Verknüpfungsstelle des Phenylrings an den Phenylring gebunden ist und R^3 über die R^1 gegenüberliegende meta-Position zur Verknüpfungsstelle des Phenylrings an den Phenylring gebunden ist.
- 10 10. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass eine Verbindung der Formel



(II),

in welcher

- 15 Ar, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und R^5 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben und

R^6 für Alkyl, bevorzugt Methyl oder Ethyl, steht,

mit einer Base umgesetzt wird.

11. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 9 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.
- 20 12. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 9 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.

13. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 9 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Virusinfektionen.
14. Verwendung nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass die Virusinfektion eine Infektion mit dem humanen Cytomegalovirus (HCMV) oder einem anderen Vertreter der Gruppe der Herpes viridae ist.
15. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 9 in Kombination mit einem weiteren Wirkstoff.
16. Arzneimittel nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass der weitere Wirkstoff ein antiviraler Wirkstoff ist.
17. Arzneimittel nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, dass der antivirale Wirkstoff Gancyclovir oder Acyclovir ist.
18. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 9 in Kombination mit einem inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoff.
19. Arzneimittel nach Anspruch 15 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Virusinfektionen.
20. Verfahren zur Bekämpfung von Virusinfektionen in Menschen und Tieren durch Verabreichung einer antiviral wirksamen Menge mindestens einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, eines Arzneimittels nach einem der Ansprüche 15 bis 18 oder eines nach einem der Ansprüche 12 oder 14 erhaltenen Arzneimittels.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/000783

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D239/84 A61K31/517 A61P31/22

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|---|-----------------------|
| A | WO 99/41253 A (CUSHING TIMOTHY D ;CHEN XIAOQI (US); JAEN JUAN C (US); TULARIK INC) 19 August 1999 (1999-08-19) siehe Anspruch 1 und Beispiele ---- | 1-20 |
| A | DE 43 20 347 A (BOEHRINGER MANNHEIM GMBH) 22 December 1994 (1994-12-22) siehe Anspruch 1 und Beispiele ---- | 1-20 |
| A | WANG, FENGJLANG ET AL: "Solid-phase synthesis of 3,4-dihydroquinazoline" TETRAHEDRON LETTERS (1997), 38(50), 8651-8654 , XP004097142 cited in the application siehe Tabelle 1 ----- -/-- | 1-20 |

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- * & * document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

10 May 2004

Date of mailing of the international search report

21/05/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Traegler-Goeldel, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/000783

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|--|-----------------------|
| A | <p>SAITO, TAKAO ET AL: "A facile and efficient carbodiimide-mediated synthesis of dihydroquinazolines via a tandem nucleophilic addition-intramolecular hetero conjugate addition annulation strategy"</p> <p>TETRAHEDRON LETTERS (1996), 37(2), 209-12</p> <p>' XP004030439</p> <p>cited in the application</p> <p>siehe Tabelle 1</p> <p>-----</p> | 1-20 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

EP2004/000783

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claim 20 relates to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out and was based on the stated effects of the compound or composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/000783

| Patent document cited in search report | | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| WO 9941253 | A | 19-08-1999 | AT 245641 T | 15-08-2003 |
| | | | AU 748087 B2 | 30-05-2002 |
| | | | AU 2599999 A | 30-08-1999 |
| | | | BR 9908004 A | 18-12-2001 |
| | | | CA 2321153 A1 | 19-08-1999 |
| | | | CN 1297447 T | 30-05-2001 |
| | | | DE 69909756 D1 | 28-08-2003 |
| | | | EP 1056742 A1 | 06-12-2000 |
| | | | JP 2002503662 T | 05-02-2002 |
| | | | NZ 506417 A | 30-05-2003 |
| | | | WO 9941253 A1 | 19-08-1999 |
| | | | US 6200977 B1 | 13-03-2001 |
| | | | US 2001018436 A1 | 30-08-2001 |
| DE 4320347 | A | 22-12-1994 | DE 4320347 A1 | 22-12-1994 |

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D239/84 A61K31/517 A61P31/22

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|--|--------------------|
| A | WO 99/41253 A (CUSHING TIMOTHY D ;CHEN XIAOQI (US); JAEN JUAN C (US); TULARIK INC) 19. August 1999 (1999-08-19) siehe Anspruch 1 und Beispiele ---- | 1-20 |
| A | DE 43 20 347 A (BOEHRINGER MANNHEIM GMBH) 22. Dezember 1994 (1994-12-22) siehe Anspruch 1 und Beispiele ---- | 1-20 |
| A | WANG, FENGJLANG ET AL: "Solid-phase synthesis of 3,4-dihydroquinazoline" TETRAHEDRON LETTERS (1997), 38(50), 8651-8654 , XP004097142 in der Anmeldung erwähnt siehe Tabelle 1 ----- -/- | 1-20 |



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahellegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

10. Mai 2004

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

21/05/2004

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Traegler-Goeldel, M

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|--|--------------------|
| A | <p>SAITO, TAKAO ET AL: "A facile and efficient carbodiimide-mediated synthesis of dihydroquinazolines via a tandem nucleophilic addition-intramolecular hetero conjugate addition annulation strategy"</p> <p>TETRAHEDRON LETTERS (1996), 37(2), 209-12</p> <p>' XP004030439</p> <p>in der Anmeldung erwähnt</p> <p>siehe Tabelle 1</p> <p>-----</p> | 1-20 |

Feld II Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr. _____
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Obwohl der Anspruch 20 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. ☐ Ansprüche Nr. _____
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich _____
3. ☐ Ansprüche Nr. _____
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld III Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr. _____
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

ationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/000783

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | Datum der Veröffentlichung |
|--|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| WO 9941253 | A | 19-08-1999 | AT 245641 T 15-08-2003 |
| | | AU 748087 B2 | 30-05-2002 |
| | | AU 2599999 A | 30-08-1999 |
| | | BR 9908004 A | 18-12-2001 |
| | | CA 2321153 A1 | 19-08-1999 |
| | | CN 1297447 T | 30-05-2001 |
| | | DE 69909756 D1 | 28-08-2003 |
| | | EP 1056742 A1 | 06-12-2000 |
| | | JP 2002503662 T | 05-02-2002 |
| | | NZ 506417 A | 30-05-2003 |
| | | WO 9941253 A1 | 19-08-1999 |
| | | US 6200977 B1 | 13-03-2001 |
| | | US 2001018436 A1 | 30-08-2001 |
| DE 4320347 | A | 22-12-1994 | DE 4320347 A1 22-12-1994 |